UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971 N° 23

1971

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Alain VIDO

E.H.P.

Né le 18 Décembre 1939 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

LE TEST DE LA SUEUR , SES LIMITES .

A propos d'un cas.

Président : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ

UNIVERSITE DE PARIS VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1971

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

Alain VIDO

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 18 Décembre 1939 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

LE TEST DE LA SUEUR, SES LIMITES.

A propos d'un cas.

Président : Monsieur le Professeur G. LEPERCQ.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Agrégé Gaston LEPERCQ.

qui a bien voulu inspirer, lire et corriger cette présente thèse, et me faire le très grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici un hommage de ma profonde gratitude et un souvenir respectueux des six mois passés dans son service.

Au Docteur Robert STEINSCHNEIDER,

dont les conseils avisés, la patience, la générosité et les corrections justifiées ont permis de mener à bien ce présent travail.

En témoignage de ma plus vive reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550408_0001

A mes maîtres d'EXTERNAT

Monsieur le Docteur J. SIARDET

Monsieur le Docteur A. SOMIA

Monsieur le Professeur F.P MERKLEN

Monsieur le Professeur Agrégé J. NATALI

Monsieur le Professeur Agrégé P. VERNANT

Monsieur le Professeur Agrégé G. LEPERCQ

Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Monsieur le Docteur P. LAJOUANINE

A tous les Agrégés, assistants, chefs de clinique, internes et personnels soignant dans ces services.

I N T R O D U C T I O N

Le test de la sueur, (ou étude de la concentration en chlore, sodium et potassium de la sueur) pratiqué chez l'enfant atteint de Mucoviscidose, se révèle positif dans 98 à 99 % des cas.

Après un aperçu de quelques données historiques, histopathologiques, physiopathologiques, pathogéniques et génétiques, nous exposerons les facteurs intrinsèques et extrinsèques qui peuvent influencer les niveaux électrolytiques sudoraux, et donc, les résultats.

Nous rapporterons enfin l'observation de la petite M... chez qui, à plusieurs reprises, et dans des laboratoires différents, le test de la sueur s'est révélé fortement positif, alors qu'actuellement, cette enfant semble indemne de toute Mucoviscidose.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

A- HISTORIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE

Avant d'être individualisée définitivement comme une entité nosologique, le concept de Mucoviscidose s'est élaboré à partir de nombreuses observations qui ont jalonné ce siècle en deux étapes :

1°- Clinique jusqu'en 1938

2°- Biologique à partir de 1938

1904 : REBOUL parle "d'infantilisme pancréatique"

1905 : on doit à LANDSTEINER la première description de "Fibrose Kystique du Pancréas" chez un nouveau-né, mort d'ileus méconial.

1912 : GARROD et HURTLEY rapportent une observation de stéatorrhée familiale, touchant deux enfants dont l'un était mort d'accident respiratoire. Les parents étaient cousins germains; le caractère héréditaire de la tare leur paraissait probable.

1920 : MALLER et PARKINS relatent le cas d'un enfant décédé à l'âge de 3 ans d'accidents pulmonaires avec stéatorrhée; le pancréas est atrophié avec dilatation des canaux excréteurs.

1929 : PASSIMI rapporte plusieurs observations du même type : mort en bas âge, stéatorrhée, bronchopneumonie.

1924 : CLARK et HADFIELD, sur 9 observations, établissent une corrélation entre troubles digestifs et lésions pancréatiques.

1928 : FANCONI isole du cadre de la maladie coeliaque 8 enfants : la diarrhée était précoce, compliquée de toux coqueluchoïde et le pronostic était beaucoup plus grave.

1936 : description de 3 cas par FANCONI, UEHLINGER et KNAUER d'une "Fibromatose Kystique, avec bronchiectasie, d'origine familiale et congénitale" nettement isolée de la maladie coeliaque.

1938 : D. ANDERSEN confirme la thèse de FANCONI, par la description de 49 autopsies et donne à la Fibrose Kystique du Pancréas son cadre clinique.

D'autres observations sont rapportées la même année par BLACKFAN et MAY; par HARPER en Australie.

D. ANDERSEN propose en outre, dans un but diagnostic, l'étude des enzymes du suc duodénal, prélevé par tubage (lipase, amylase, trypsine).

1944 : FARBER montre d'une part le caractère visqueux des sécrétions pancréatiques, biliaires, respiratoires; d'autre part les affinités tinctoriales fortement éosinophiles d'une substance "mucose" retrouvée dans les canaux excréteurs des glandes à mucus de l'intestin de l'arbre respiratoire, des glandes salivaires et des canaux pancréatiques. Il propose le terme de "MUCOVISCIDOSE".

1949 : SHWACHMAN H. et coll. mettent au point un test pratique qui explore l'activité trypsique des selles : un film de gélatine est digéré ou non selon la présence ou l'absence de cette enzyme.

1953 : BODIAN conteste la viscosité généralisée de toutes les glandes exocrines, comme les glandes sudoripares, et propose alors le terme de "MUCOSE", terme qui ne semble pas avoir retenu l'attention.

1953 : DI SANT'AGNESE et coll. (51), découvrent la concentration anormalement élevée des électrolytes dans la sueur des nourrissons atteints de Mucoviscidose.

1963 : MARTIN et coll. (in HERBAUT 90) démontrent l'atteinte spécifique des glandes rectales, obtenues par biopsie (dilatation des cryptes, présence d'un mucus épaix, formation de cellules en gobelet très proéminentes).

1965 : KOPITO et coll. (114) découvrent dans les ongles des doigts et des orteils, des valeurs électrolytiques analogues à celles de la sueur chez les mucoviscidosiques.

Ce test ne peut, cependant, pas être utilisé pour le dépistage des hétérozygotes (4-21) (voir plus loin).

1967 : SWENEY et coll. (197) : phénomène de même ordre, mais de moindre spécificité, dans les glandes muqueuses labiales : présence d'infiltrations eosinophiles.

1967 : SPOCK A. et coll. (190-191) découvrent, dans le sérum de tous les mucoviscidosiques, un facteur qui perturbe les battements ciliaires d'une culture d'épithélium respiratoire de lapin. Ce même phénomène est observé chez les hétérozygotes.

Une action identique est soulignée par BOWMAN.B.H. et coll. (23-24) sur les cils vibratiles des branchies d'huitre.

1967 : SAGGERS et LAWSON (119-159) proposent la mesure du sodium de la sécrétion parotidienne, dont la concentration est plus élevée chez les mucoviscidosiques que chez les sujets indemnes de cette tare.

B- HISTORIQUE DU TEST DE LA SUEUR

Jusqu'en 1953, les moyens d'investigation diagnostique se résumaient à la clinique, la radiologie, l'anamnèse familiale, l'exploration enzymatique du pancréas (suc duodénal et selles).

En 1952, KESSLER et ANDERSEN étaient intrigués de la sensibilité qu'avaient certains nourrissons aux "coups de chaleur". Le collapsus qui en résultait ne trouvait aucune explication satisfaisante. Or, il s'est avéré que 5 hospitalisés sur 10 se trouvaient être des enfants atteints de mucoviscidose (51).

Ni la stéatorrhée, ni les vomissements n'étaient suffisants pour expliquer cette déplétion hydro-électrique. C'est alors que DI SANT'AGNESE et ses collaborateurs mirent en évidence l'anomalie sudorale.

C- SPECIFICITE ACTUELLE DU TEST DE LA SUEUR

a) Chez l'enfant, elle est formelle et recueille l'unanimité des auteurs. Il existe une augmentation importante du sodium, du chlore et, à un moindre degré, du potassium, comme nous le verrons plus loin.

Pour le chlore, le chiffre seuil se situe aux environs de 60mEq/l. ; entre 50 et 60 mEq/l., taux marginal et suspect, le test doit être répété (86).

Pour le sodium, on admet 70 mEq/l. (86); son élévation est parallèle à

celle du chlore, mais ses fluctuations seraient plus grandes selon certains (20-81-86-110).

Le potassium est beaucoup moins analysé et sujet à des chevauchements avec certains témoins.

Nous citerons SHWACHMAN et MAHMOODIAN (172) qui donnent une statistique s'étendant de 1959 à 1966 et portant sur 920 sujets atteints de mucoviscidose de 1 jour à 27 ans (moyennes par tranches d'âge) et 4269 témoins comparables de 1 jour à 39 ans.

	Na^- mEq/1	Cl^- mEq/1	K^+ mEq/1	NOMBRES
SUJETS ATTEINTS	de 93,8 à 122,6	de 113,7 à 121	de 15,9 à 26,8	920
SUJETS TEMOINS	de 18,4 à 42	de 18,7 à 36,5	de 8,5 à 14,1	4269

TABLEAU I.

b) En ce qui concerne les adultes et les adolescents, les opinions sont beaucoup plus divergentes; beaucoup de facteurs entrent en jeu. Les chiffres-seuil ou un éventail très large.

En prenant pour exemple le chlore, les taux vont de 50 mEq/1. (15) à 90 mEq/1. (19).

De ce fait, il s'est ensuivi une réelle spéculation sur ce test.

Ces facteurs seront repris en détail plus loin.

CHAPITRE II

GENETIQUE

A- FREQUENCE DES HOMOZYGOTES

Il est actuellement admis que la mucoviscidose est une affection génétique, autosomique recessive et que seuls les homozygotes ont une expression clinique. Ce fait n'a pas été admis par tous; ainsi, BOHN et coll. (cités par TOIVONEN 200) en faisaient une tare dominante à pénétrance variable. Cette idée semble cependant avoir été abandonnée en 1964.

Cette affection est l'apanage de la race blanche : WANG C.I. et coll. (207), citant une enquête de la "National Cystic Fibrosis Research Foundation" de 1967, indiquent que parmi 100 sujets affectés :

- 98,4 % étaient Blancs
- 1,4 % étaient Noirs Américains
- 0,2 % étaient de race non précisée

Ainsi, la mucoviscidose est rare chez les Noirs.

WRIGHT et MORTON (1968) cités par WANG (207) estiment l'incidence à 1/90 000 naissances dans la population orientale.

La fréquence est réunie dans le tableau suivant :

PAYS	AUTEURS	ANNEE	FREQUENCES
ANGLETERRE (Londres)	SELANDER (I67) CARTER (33)	I967 1952	I àIO/IOOOO I à IO/IO 000
AUSTRALIE	CARTER (33) DANKS & Coll.	I965 I965	1/2500 1/2058
CANADA	COCHRANE W.A (43)	1961	1/600 à 1/IOOO
ETATS-UNIS	LOWE, MAY & REED (In 73) CARTER (33) CARTER (33) DI SANT'AGNESE (in 73) ANDERSEN (in 73) SELANDER (I67) MENDELOFF (I40) KRAMM WARWICK W.I (206)	I949 I952 1963 I960 1960 1962 196I 1966 I966	Limites extrèmes:I/IOO àI/IOOOO 1/IOOO 1/2400 1/2500 1/600 1/1000 à 1/1400 1/1200 1/3400 1/1000 à 1/1400
NEW-YORK	SELANDER (167) WARWICK W.I (I67)	I962	117/10 000 1/500
EUROPE CENTRALE	CARTER (33)		1/2500
FINLANDE	TOIVONEN (200)	I967	Inférieure ou égale à 1/8000
FRANCE	BERNHEIM, MONNET et JEUNE (in26)		Supérieure ou égale à 1/3200 (1/1000)
IRLANDE DU NORD ECOSSE-ANGLETERRE	CARTER (33)	1967	1/3000
SUEDE	SELANDER P. (167)	1950-1957	1 à 1,3/10 000 soit 1/8000
SUISSE	CARTER (33) SELANDER FANCONI	1958 1967 1967	7/10 000 1/1400 1/1400
TCHECOSLOVAQUIE	HOUSTEK et VAVROVA CARTER (33)	19[illegible]	1/2604 1/2600

Tableau II: Fréquence de la mucoviscidose (par rapport aux naissances d'enfants vivants) donnée par quelques auteurs et dans différents pays.

De ces statistiques, il ressort qu'à NEW YORK l'incidence est très grande e qu'inversement, en Suède et en Finlande, le taux est bas.

STEINBERG et BROWN (1960); DANKS et coll. (1965), cités par DI SANT'AGNESE (58), admettent que les premières évaluations ont été élaborées d'une manière trop indirecte pour donner des résultats fidèles.

KRAMM et coll. (1962) (in 58), ont constaté des variations significatives dans les différents Etats D'Amérique :

OHIO	:	1/3500 à 1/4000 naissances	(206)
MASSACHUSSETS	:	1/500 à 1/1000 naissances	
MINNESOTA	:	1/500 à 1/1000 naissances	
INDIANA	:	1/1370 naissances	

Ils supposent que ces fluctuations sont dues à la sous-estimation de la réalité.

On peut admettre que la fréquence des homozygotes se situe, pour les extrèm de 1/400 à 1/3700 naissances (SHWACHMAN - 1967 (176), soit, en moyenne 1/1000 à 1/2000 (86) ou 1/2000 naissances selon BRUSILOW S.W. (27) en 1970.

Age d'apparition de la maladie :

94 % des maladies se déclarent avant 1 an
6 % se déclarent plus tardivement (17 mois à 3 ans) (156)

Et, selon KESSELER A. (1968) (131), les manifestations respiratoires apparai traient chez les enfants de moins de 2 ans, 52 % des cas; de 2 à 5 ans, 19 % ; de 5 à 10 ans, 22 %; et de plus de 10 ans, 6,5 % (statistique établie sur 120 observa- tions).

B- HETEROZYGOTES

Il est admis par la plupart des auteurs (mais non par tous) que l'état hété- rozygote, ou porteur de tare, n'extériorise aucun symptôme.

Certains, cependant, ont pu penser qu'il existait des formes cliniquement patentes, selon la puissance d'induction génétique (192).

Ces manifestations se traduiraient par : bronchites chroniques, dilatation des bronches, broncho-emphysème (13-14-15-16-17-18-19-20-98-102-103-108-109-110-140-1 ulcères gastro-duodénaux (14-17-113-154), diabète (28-99-100-101), asthme (21bis-34).

Leur fréquence est estimée à 2-5 % de la population blanche (86-58).

Une statistique plus détaillée de TOIVONEN (200) est donnée dans le Tableau III.

PAYS	FREQUENCE (en %)
ETATS-UNIS	1,6 à 8 %
ANGLETERRE	4 %
SUEDE	2 %
SUISSE	5,25 %

Tableau III : Fréquence (exprimée en %) des hétérozygotes dans 4 pays (d'après TOIVONEN).

Ainsi, la mucoviscidose est la maladie génétique et léthale la plus fréquen (58).

Pour expliquer ce pourcentage élevé de porteurs de tare, on admet plus le fait d'un avantage sélectif (encore inconnu) (58-116), que de mutations génétiques (taux relativement fixe, rareté dans les races jaunes et noires (198)).

Une étude approfondie, sur la base de 232 familles (DANKS et coll. 1965) et 80 familles (CROW, rapporté par LOBECK 1966) aboutit à la conclusion d'une transmissi autosomique récessive. Une information complémentaire est apportée par DANKS et coll. rareté de la mucoviscidose dans les remariages, bien qu'ils décrivent le cas de 5 demi-frères et soeurs atteints, alors qu'ils étaient tous issus d'un second mariage. Enfin, GRAND et coll. ont communiqué le cas de 10 femmes reconnues avoir une mucovisc dose et ayant 11 enfants normaux.

Pour tous ces auteurs, dont MERRIT (1962), cités par DI SANT'AGNESE (58), u seul allèle (et non plusieurs) suffirait à induire la maladie.

Les caryotypes montrent des chromosomes qui semblent normaux (58). On a voulu localiser le gène sur le bras court du chromosome 5, hypothèse soumise à discussion. (47).

Enfin, ni l'âge de la mère, ni l'environnement, ni aucun autre facteur connu ne semblent intervenir.

CHAPITRE III

DONNEES BIOLOGIQUES

A- ANATOMO-HISTO-PATHOLOGIE

On distingue deux types de glandes sudoripares .

I- LES GLANDES APOCRINES, qui se localisent en certains points (régions pileuses : génitales, aisselles, aines, péri-génitales, péri-anales, aréole du mamalon). Elles se développent tardivement et ne fonctionnenent qu'après la puberté (156).

Elles sont constituées d'un glomérule volumineux et d'un canal excréteur court qui se jette dans le follicule pileux (93).

Les sécrétions produites proviennent d'une fonte cellulaire partielle.

II- LES GLANDES ECCRINES, se répartissent sur toute la surface du corps et sont extrémement nombreuses, évaluées par KUNO à 200-400/cm2.

Densité identique chez tous les individus (76-127), peut être légèrement plus grande chez les mucoviscidosiques (DI SANT'AGNESE qui cite HUEBNER et coll. (59)).

Chaque glande eccrine est composée d'un tube unique (93) qui comporte 3 portions anatomiques : le glomérule, imperméable, riche en nerfs et capillaires sanguins, enchassé profondément dans le derme ou dans les couches supérieures des graisses sous-cutanées; le tubule qui se subdivise en 2 segments : un segment vertical ascendant dans toute l'épaisseur du derme, et enfin, une portion intra-épidermique spiroïde qui s'ouvre à l'extérieur par le pore sudoral.

Certains auteurs ont décrit une portion intermédiaire, sorte de dilatation ampullaire du tube, là où il fait suite au glomérule.

A cet endroit, la bordure épaisse qui tapisse l'assise cellulaire interne serait invisible (156). Ce fait sera évoqué ultérieurement pour expliquer certaines données physiopathologiques.

L'étude cytologique a été entreprise par MUNGER (1961) cité par GORDON (81) en microscopie électronique.

a) La portion initiale du glomérule contient 3 types de cellules distinctes.

Reposant contre la basale (assise externe), les cellules myo-épithéliales, qui ne sont pas en contact avec la lumière et n'ont probablement pas de rôle sécrétoire.

L'assise interne est constituée par 2 sortes de cellules : les "cellules sombres", qui s'étendent plus en dedans, dans la lumière, et les "cellules claires" (MONTAGNA), plus en retrait.

1) Les cellules "claires", ont un cytoplasme uniforme et granuleux, un grand nombre de mitochondries, et contiennent un glycogène abondant. Le fait le plus frappan et exclusif à celles-ci, est un système canaliculaire inter-cellulaire. Ces canalicule s'ouvrent dans la lumière, et l'on décèle souvent, en leur bordure, une accumulation de glycogène. Lorsque ces cellules sont stimulées, des modifications ont pu être notées : déplétion du glycogène et des granules cytoplasmiques, altérations des mitochondries, ce qui suggère une intense activité métabolique et sécrétoire.

2) Les cellules "sombres", sont très basophiles et contiennent apparemment des acides mucoïdes et nucléiques. Elles renferment moins de glycogène, moins de mitochondries et ne possèdent pas de canalicules. Des vacuoles sont présentes dans leur cytoplasme et sont présumées être de nature sécrétoire. Ces cellules présentent également des modifications lors de la stimulation sudorale.

La portion pelotonnée des glandes humaines contient une quantité égale de tissus sécréteurs et excréteurs qui sont en contiguïté.

b) Le tube collecteur est bordé de deux couches cellulaires cubiques, et une légère différence serait remarquée; en effet, à la base des cellules de l'assise externe, il existerait des mitochondries en plus grand nombre.

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, MUNGER a constaté :

- un plus grand nombre de corps intracellulaires (non identifiés) plus opaques aux électrons que normalement, ressemblant à des particules virales. Ce fait n'a pas été retrouvé par SPICER et coll. (cités par DI SANT'AGNESE 59).

- moins de vacuoles sécrétrices dans les cellules sombres que chez les sujets indemnes; par contre, les cellules tubulaires paraissent normales.
- MUNGER a conclu qu'il devait y avoir une relation entre l'altération dans les cellules "sombres" et l'anomalie électrolytique sudorale.

En fait, il ne semble pas y avoir de différences histologiques significatives des glandes sudoripares, tant au microscope optique qu'électronique (59).

B- PHYSIOPATHOLOGIE, PATHOGENIE DE LA PERTURBATION ELECTROLYTIQUE SUDORALE

I - Données physiologiques

a) Filtration glomérulaire sudorale

Le glomérule sécrétoire laisserait passer un ulta-filtrat plasmatique, isotonique. Cet ultra-filtrat serait modifié par réabsorption tubulaire. C'est la théorie de filtration-réabsorption (CONN in 156).

Le processus initial de la formation sudorale se résume au transport actif du sodium dans le glomérule sudorîpare (sodium influx) l'eau, les électrolytes ainsi que d'autres substances, notamment l'urée, diffuseraient passivement jusqu'à isotonicité (196).

Ce principe n'est pas unanimement admis : LUNDBERG en 1958, cité par JOHANESEN PG. (104) a fait interuenir une "pompe à anions", en l'occurence le chlore. Les cations, l'eau et les autres substances suivraient passivement.

D'autres, comme GORDON et CAGE (81) voient comme phénomène princeps la sécrétion du lactate dans les canalicules inter-cellulaires du glomérule, accompagnée d'un mélange indéterminé de cations.

b) Les fluides primaires glomérulaires sont considérés par beaucoup comme isotoniques au plasma. C'est ainsi que, par des méthodes indirectes, en considérant le débit d'excrétion sodée, en fonction du débit sudoral, il a été noté que cette sécrétion est une fonction linéaire à partir d'un certain seuil. L'explication proposée est que le sodium est réabsorbé dans le canal sudorifère (voir paragraphe suivant). Si le débit sudoral augmente, le transfert tubulaire maximal pour la réabsorption du sodium va être

saturé et la concentration sudorale ne dépendra exclusivement que les fluides primaires et, pour de très hauts débits, celle-ci tend vers l'isotonicité et atteint, pour le sodium, une concentration voisine de 140-150 mEq/l. (32-64-65-189).

En 1963, SLEGERS (188) par microcryoscopie, était arrivé aux mêmes conclusions : isotonicité des liquides précurseurs même constatation par BRUSILOW et GORDES en 1964, également par cryoscopie après biopsie de peau.

SCHULZ I.J. en 1967, puis en 1969 (162), par microdissection après repérage du canal excréteur avec de l'huile colorée et ponction des liquides sécrétoires à l'aide de micro-pipettes, a rapporté que les fluides de sécrétion primaire seraient légèrement hypertoniques 323 $\pm$ 4,8 m.Osm/Kg d'eau.

Par cette méthode, il a noté que la pression de sécrétion pouvait atteindre 500 mmHg (162). Cette légère hypertonie a également été retrouvée dans les glandes sous-maxillaires (par microponction) par MARTINEZ et ULRICH en 1967 et dans les parotides de rat par MANGOS et coll. en 1967 (58).

c) Il est unanimement reconnu que la sueur, recueillie sur la peau est hypotonique au plasma. Il en découle qu'il y a eu réabsorption hydroélectrique dans le canal excréteur.

En 1963, par microcryoscopie, SLEGERS (188) montre que la concentration osmotique totale extra-cellulaire est supérieure à celle du plasma; que cette concentration diminue au fur et à mesure que l'on s'approche de la surface cutanée; que ce phénomène est identique dans le canal excréteur. Il en a conclu qu'il y avait réabsorption électrolytique, du sodium en particulier, et que celle-ci était active (sodium outflux) hypothèse partagée par GORDON et coll. (81); d'autres auteurs, MANGOS J.A. et coll. en 1966, THAYSSEN J.H. en 1960, cités par JOHANESEN (104), CAGE et coll. (32) admettent qu'il y a réabsorption du chlore et du sodium en excès d'eau.

d) Composition de la sueur

La sueur est une solution aqueuse complexe (voir la thèse de REPESSE G. (156) ou l'article de CLARKE et coll. (38).

Les éléments les plus étudiés sont : le chlore, le sodium, le potassium, l'acide

lactique, l'urée et le calcium qui constituent 90 % des corps solubilisés.

e) Régulation de la sueur

Les glandes sudoripares sont innervées par des filets provenant du système sympathique à transmission cholinergique (77) : les terminaisons nerveuses sont riches en cholinestérase (81).

Pour GORDON et CAGE (81), le principal stimulus du débit sudoral serait lié à la température du corps, à l'exception des paumes des mains et de la plante des pieds dont les stimulations sont grandement conditionnées par des facteurs émotionnels.

Il existe d'autres facteurs, intervenant dans la variation du débit sudoral : ils seront développés ultérieurement.

II - Physiopathologie

a) Composition sudorale chez les sujets atteints de mucoviscidose : outre la teneur en sodium, chlore et potassium, les constituants sont pratiquement similaires dans les deux groupes.

Pour les uns, l'urée (65) et l'acide lactique (38-64-65) sont en concentration plus basse chez les sujets bien portants; pour d'autres, elles paraissent identiques (59-127) dans les deux groupes, ce qui signifie une faible différence, si toutefois elle existe.

Calcium : en 1960, GIBBS (cité par DI SANT'AGNESE (59)), avait découvert une augmentation appréciable du calcium sudoral. Cependant, EMRICH et coll. (64-65-67-68) admettent une concentration normale "semblable à la parotide" mais non à la sous-maxillaire.

Même constatation pour GUGLER (1967) (cité par DI SANT'AGNESE (59)), SUTCLIFFE et coll. (196) et BARBERO G.J. (8).

La viscosité serait augmentée chez les sujets atteints de mucoviscidose (résultats comparatifs entre 8 témoins et 5 malades : EMRICH et coll. (65)) fait peut être dû à la déplétion saline chez ces derniers.

Par ailleurs, les débits sudoraux sont de même ordre dans les deux groupes (47bis-64-65) par microtechnique rapportée à l'excrétion d'une glande (127-189).

Cependant, SIBINGA et coll. (1961) constatent que la transpiration naturelle nocturne des enfants malades est supérieure à celle des enfants-contrôle.

Les liquides précurseurs sont admis être, pour la plupart, de même osmolarité (32-64-65-81-127-162-188-189). Enfin, la fonction de la glande surrénale (cortico-surrénale) est normale chez les sujets atteints.

III - Pathogénie

Pourquoi cette hypertonie sudorale (qui se retrouve également dans la parotide) ? Plusieurs théories essaient d'expliquer cette anomalie.

a) Atteintes des sécrétions primaires.

JOHANESEN et coll. (104) aboutissent à l'idée d'une diminution de formation des fluides de sécrétion primaire par difficulté de passage au travers de l'épithélium sécrétoire (phénomène probablement identique dans les glandes salivaires). Ce défaut se situerait dans la partie proximale du glomérule sudoripare et semblerait lié à une anomalie soit de "porosité", soit de structure de la couche mucoïde extra-cellulaire, très proche de la cellule sécrétrice ou du tissu connectif. Cet état pourrait faire intervenir un dysfonctionnement hormonal portant sur la régulation des mucopolysaccharides. Cette hypothèse d'un mécanisme extracellulaire est partagée (quoique plus modérément) par LANGGARD H. et coll. (117).

SCHUSTER et coll. (163-168) en exerçant une pression de 50 mmHg de telle sorte que le débit soit réduit de 50 %, sur la surface de la peau de 2 groupes d'enfants : (7 temoins et 8 mucoviscidosiques) ont constaté que les variations quantitatives sont identiques chez tous les enfants : diminution du débit sudoral et augmentation importante du potassium, moindre du sodium. Etant donné qu'il leur apparaissait que la capacité de réabsorption du canal excréteur était indemne, ils ont conclu que la responsabilité se situait au niveau du glomérule, ou plutôt de la partie intermédiaire.

GORDON et CAGE (81) en 1966, pensent qu'il existe une augmentation de la résistance à la diffusion passive du sodium dans le glomérule. Il s'ensuit une hausse du taux de potassium dans le liquide sécrétoire, ce qui limite la capacité du tubule à la réabsorption du sodium (bien que la "pompe à sodium" soit normale). Ils font intervenir

un défaut de synthèse de certains constituants : peut être acides mucopolysaccharides ou nucléoprotéiques. Cette anomalie de sécrétion est également avancée par GRAND, DI SANT'AGNESE et coll. (83) en 1967.

GIBSON et coll. (76) en 1963 imputent aux liquides précurseurs une hypertonie et constatent que le débit de réabsorption tubulaire, dans la mucoviscidose, est identique à celui des témoins. Ils émettent cependant quelques réserves sur le bon mécanisme tubulaire, parce que le gradient contre lequel cette réabsorption s'effectue est plus petit que chez les sujets-contrôles (anomalie dans la dépense d'énergie libre?)

b) Perturbation tubulaire de la réabsorption du sodium.

C'est, à l'heure actuelle, l'hypothèse la plus admise, bien que ni le lieu exact, ni la nature du dysfonctionnement n'aient encore été clairement expliqués.

SLEGERS (188-189), CLARKE et coll. (38), voient un déficit de la diffusion active du sodium et concluent à une altération de la "pompe à sodium" (débit sudoral identique chez tous les sujets; sécrétion initiale également). Celle-ci est cependant normale dans les érythrocytes et dans le rein : (HOKIN (1963) cité par DI SANT'AGNESE (56).

GORDON et CAGE et coll. (81) en 1966, pensent plutôt à une altération de la diffusion passive du sodium.

CAGE et DOBSON (32) concluent à une freination du passage passif de l'eau, de la lumière vers les liquides interstitiels.

A l'inverse, GIBSON E. (77), fait intervenir une augmentation de la réabsorption de l'eau dans le tubule (barrière cellulaire defectueuse?). La réabsorption saline est normale de même que le débit sudoral terminal; il s'ensuit le cycle suivant : déperdition d'eau tubulaire, accroissement des liquides précurseurs conduisant à la saturation du transfert tubulaire de la réabsorption du sodium. Ce mécanisme expliquerait l'augmentation des glycoprotéines.

SCHULZ I.J. et coll. (163); EMRICH et coll. (65) en considérant l'urée, l'acide lactique et la créatinine et leur variation avec le débit sudoral, ont remarqué que le rapport du débit de l'urée sudorale et plasmatique (S/P) (de même que celui de l'acide lactique), était plus petit chez les mucoviscidosiques que chez les témoins; ce rapport ne s'inverse jamais avec l'augmentation des débits, constatation qui plaide contre une augmentation de la réabsorption d'eau.

Ils ne s'expliquent pas ce phénomène.

D'autre part, la réabsorption nette du sodium est de 50 à 75 % plus basse.

Par ionophorèse du calcium à la surface de la peau de 42 enfants bien portants, SUTCLIFFE C.H. (196) en 1968, a constaté que chez 25 d'entre eux, il s'est ensuivi une augmentation d'excrétion du sodium sudoral, alors que ce phénomène ne s'est produit que chez 4 des 25 enfants atteints de mucoviscidose. En reprenant l'hypothèse d'ELLIS (1965), l'auteur considère comme probable l'interférence du calcium avec des glycoprotéines responsables du transport du sodium qui vient bloquer sa réabsorption dans le canal excréteur.

Pourtant, la teneur en calcium dans le produit excrété n'est pas ou peu augmentée. Peut être la fraction non ionisée est-elle importante ?

L'action du calcium a retenu l'attention, notamment dans les glandes salivaires, sous-maxillaires et sublinguales où sa concentration est élevée et semble inversement proportionnelle au sodium (8-59).

BARBERO en 1967 (8), MANGOS et coll. en 1967-1968 (133-135), estiment qu'il existe un facteur inhibiteur circulant : ils perfusent, par voie rétrograde, les canaux excréteurs d'une parotide de rat, d'une part avec de la salive de sujets tarés, et, d'autre part avec celle de sujet sain. Ils ont noté une augmentation marquée de la concentration sodée à tous les débits avec la première et rien avec la seconde.

Plus récemment KAISER et coll. (106) en 1970, après repérage d'une glande sudoripare du repli unguéál d'un sujet bien portant, perfusent, par voie rétrograde, le tubule de cette glande pendant 7 minutes avec de la salive de sujet mucoviscidosique. Ils ont constaté les résultats suivants après recueil par microponction :

Sodium : 62 mEq/1. $\pm$ 18
Potassium : 19,9 mEq/1. $\pm$ 5

Sur cette même glande, perfusée avec la sueur de sujet-témoin :

Sodium : 20 mEq/1. $\pm$ 7
Potassium : 9 mEq/1. $\pm$ 5,5

Ce facteur serait sécrété par le glomérule lui-même (plutôt que dans le sang ou les liquides interstitiels).

Enfin, un dysfonctionnement du système nerveux autonome est envisagé par quelques

auteurs : le pancréas, les glandes sous-maxillaires, les parotides, ont une innervation végétative mixte (sympathique et parasympathique (IIIbis)), alors que les glandes sudoripares auraient une innervation sympathique à transmission cholinergique (77).

1- Un dysfonctionnement généralisé du système nerveux autonome a été proposé par RUBIN et coll. en 1963, fait qui modifierait la perméabilité cellulaire (MANDEL et coll. (132).

LIEBERMAN J. et coll. (124bis) postulent une hyperstimulation de toutes les fibres cholinergiques.

2- D'autres considèrent une surstimulation parasympathique.

En 1942, FARBER, après stimulation prolongée du parasympathique de chatons, a reproduit les lésions pancréatiques que l'on rencontre dans la mucoviscidose. Malheureusement, ces travaux n'ont jamais pu être confirmés (37).

DISCHE et coll. en 1959, après stimulation des glandes salivaires de chien par la pilocarpine, ont constaté une altération des glycoprotéines, une élévation du taux de fucose et une diminution de l'acide scialique, rappelant la sécrétion riche en glycoprotéines, spécifique de l'affection.

Cette expérience, reprise par CHERNICK et coll. (37) en 1968, sur la sous-maxillaire, dément la surstimulation parasympathique pure : la salive sous-maxillaire est trouble (1) chez les enfants atteints de mucoviscidose.

BARBERO et coll. (61) en 1958 ont constaté l'accroissement du débit de sécrétion parotidienne (2) et la sensibilité (de même que les glandes sudoripares) à la stimulation par la métacholine.

(1) : La glande sous-maxillaire, chez ces malades, sécréte une salive dont tous les constituants sont augmentés : (urée, protéines, hexose, fucose, activité amylasique, activité du lysosyme et surtout du calcium et du phosphore, d'où cette trubidité).

(2) : Les constituants de la sécrétion parotidienne sont, soit en quantité normale (8), soit augmentée pour un certain nombre d'entre eux; en particulier le calcium, l'urée, l'acide urique (132)).Par contre, le sodium et le chlore sont élevés (8).

3- Implication du sympathique.

En 1959, ROBERTS (157) supposait une hyperstimulation du sympathique cholinergique, soit par déficit partiel en cholinestérase, soit par une résistance accrue de l'acetylcholine à la cholinestérase.

Cette hypothèse fut partiellement démentie par HOLZEL et coll. (95) en 1962: sur tissus biopsiques et par méthodes histo-chimiques, ils ne constatent aucune diminution de la cholinestérase (quel qu'en soit le site).

En 1961, EYERMAN et coll. (cités par DI SANT'AGNESE (59)), constatent dans la sueur des patients affectés de mucoviscidose, une hypersécrétion d'acetylcholine.

BARBERO et coll. (59) en 1967, observent une élévation des catécholamines médullo-surrénaliennes, par autopsie. De même, une élévation de la phényl-alanine fécale (JOHANESEN 1963), de la tyrosine sous-maxillaire (ZIPKIN) et sérique (ces deux acides aminés étant précurseurs des catécholamines).

Par stimulation adrénergique, WADA et coll. (1950) (cités par GIBSON (77), COLLINS et coll. (62) ont induit une transpiration adrénergique de petit débit, par injection locale et intra-artérielle, d'adrénaline (phénomène inhibé par l'atropine); l'injection intraveineuse se soldant par un échec.

SCHWARTZ (62) en 1968, GIBSON L.E. (77), ont obtenu les mêmes résultats par ionophorèse de l'adrénaline. Ce phénomène n'a pas encore reçu d'explication.

Par contre, ni l'action des drogues sympathomimétiques (noradrénaline, isoprénaline- ni sympathobloquants (telles la réserpine, la phentolamine, le bretylium), n'ont d'action sur la sous-maxillaire des sujets sains ou souffrant de Fibrose Kystique.

CHERNICK (37) rapporte cependant une action curieuse de la Guanéthidine : l'administration de celle-ci entraîne une clarification salivaire et modifie considérablement les constituants de la sécrétion de cette glande; or, le mode d'action de la guanéthidine est identique à celui du brétylium; elle aurait donc une action personnelle en dehors de toute propriété sympatholytique.

Enfin, la splanchnicectomie, pratiquée sur des mucoviscidosiques,n'a été suivie d'aucun résultat (AYERS et coll.).

GLANDES	ELECTROLYTES	CONSTITUANTS ORGANIQUES
Lacrymales	probablement normaux	?
Parotides	Na^+. Cl^- ↗ de même que le débit de sécrétion	pas de différence
Sous-maxillaires	pas de différence dans Na^+ et Cl^- ; Ca^{++} ↗	augmenté
Sublinguales	?	?
Trachéo-bronchiques	Na^+ ↘ ; Ca^{++} ↗	augmenté
Duodénales	pas de différence (?)	augmenté
Sudoripares	Na^+ ; Cl^- ; K^+ ↗ dans l'enfance	probablement augmenté

TABLEAU IV Electrolytes et constituants des glandes exocrines dans la mucoviscidose (d'après G.J. BARBERO "Pathogenesis of Cystic Fibrosis"

Une hypostimulation sympathique a été envisagée par GIBSON et coll. (77) en 1968: par ionophorèse de l'isoprotérénol (sympathomimétique Beta) sur la surface cutanée, il a pu obtenir chez les enfants-témoins et atteints de mucoviscidose, une augmentation du volume de sueur mais en outre, et chez ces derniers, une diminution de la concentration du chlore. Il s'appuie, d'autre part, sur les travaux de RUBIN et coll. en 1968 (également cités par TESSIER Y. (199) : par administration répétée de pilocarpine, ils ont pu reproduire des altérations pupillaires chez le chat(I) : la constriction pupillaire est normale alors que la dilatation est ralentie.

C) Existe-t-il un lien pathogénique entre l'ensemble des manifestations de la mucoviscidose ?

On se heurte actuellement au problème d'une dispersion importante, et des manifestations biologiques et de la composition des constituants des différents fluides biologiques. Le tableau ci-dessus montre cette disparité.

(I) La constriction pupillaire est d'origine parasympathique et la dilatation est d'origine sympathique.

Il était séduisant de penser à un dysfonctionnement du système nerveux autonome, mais les différents travaux effectués ne suffisent pas à donner une explication cohérente de la maladie.

a) Anomalie de structure des glycoprotéines

Une mucoprotéine anormale dans ses propriétés physiques et chimiques, a été découverte dans le contenu duodénal de la plupart des malades (DISCHE et coll.1959) avec ou sans atteinte pancréatique (55). Cette protéine précipitait dans une solutio à fractions égales benzène-ethanol (86). Depuis, on l'a retrouvée dans différents liquides biologiques : dans la sueur (PALLAVINICI et coll. 1963), dans la glande sous-maxillaire (CHERNICK et BARBERO), dans les urines (MAXFIELD et coll. 1962, TALAMO et coll. 1964), dans les feces (LOWE 1966).

Les mucopolysaccharides constituant ces protéines auraient un taux de fucose augmenté et celui d'acide sialique diminué (199). Ce rapport Fucose/Acide sialique, a été retrouvé augmenté dans beaucoup de sécrétions telles les urines, la sous-maxillaire, la sueur, les sécrétions trachéo-bronchiques, le mucus rectal (58). Augmentation qui n'est d'ailleurs pas acceptée par tous ; (BAUER 1960, POTTER et coll. 1963).

b) Outre l'anomalie de structure, la combinaison du calcium avec ces glycoprotéines a également retenu l'attention (58).

En effet, la concentration du calcium est augmentée dans les fluides biologiques de l'économie, riches en glycoprotéines (salive, glandes, trachéo-bronchiques en particulier). L'hypothèse soulevée est la suivante : la combinaison calcium-glycoprotéines entraînerait un précipité reversible (en effet, après chélation du calcium par E.D.T.A., la précipité disparaît (56), responsable de la viscosité et des obstructions d'organe (GUGLER et coll. 1967). Ce mécanisme, (comme nous l'avons vu) pourrait être également responsable de l'inhibition de la réabsorption du sodium dans le tubule sudoripare.

c) Beaucoup de faits plaident en faveur de la présence d'une protéine anormale.

La substance découverte par SPOCK et coll. (121-122), et confirmée récemment par BOWMAN et coll. (23-24), dans le sérum d'enfants homozygotes et de sujets

hétérozygotes est une globuline et, bien qu'ils ne puissent affirmer la corrélation directe entre cette fraction globulinique du sérum et les mucoprotéines, ils en acceptent l'hypothèse.

MANGOS et MAC SHERRY (133-135) avaient conclu à un facteur inhibiteur de la réabsorption du sodium dans les glandes sudoripares et salivaires. Ce facteur pourrait être une macromolécule chargée positivement (I). Récemment, BOWMAN et coll. (1970), pensent au contraire que le facteur découvert dans le sérum des tarés, se conduirait comme un polyanion (24). On peut se demander si cette substance est la même.

KOPITO et coll. en 1967 (115), ont été frappés par la constatation suivante : la sueur, les cheveux, les ongles ainsi que d'autres éléments corporels de 90 % des sujets atteints de mucoviscidose, contenaient des cristaux en forme de fougère. Ces cristaux étaient constitués de chlorure de sodium. En ajoutant à une solution pure de ClNa une petite quantité de sueur de mucoviscidosique, ils ont pu voir apparaître, à la cristallisation cubique naturelle, des dendrites et ce, avec une sueur diluée à I/20 000.

Cependant, STEVENSON F.K. en 1969, (19), après avoir étudié la fraction urinaire de mucoprotéines de mucoviscidosiques et de sujets-témoin, ne trouve aucune différence de structure, quel que soit le groupe de patients. Il pense alors plus à une erreur quantitative que qualitative.

L'étude des glycoprotéines n'est donc pas encore clarifiée et le problème reste posé.

(I). Ces auteurs avaient observé que les substances de charge positive inhibaient la réabsorption du sodium, alors que l'héparine (de charge négative) levait cette inhibition.

d) Mucoviscidose et auto-anticorps

MURRAY et THAL (1960), par hémagglutination et par diffusion sur gel, ont trouvé dans la sueur de 6 sujets atteints de fibrose kystique sur 7, des anticorps anti-pancréas humains; de même que 36 des 38 pancréatites chroniques; alors que 10 témoins seulement, sur 228, s'en trouvaient porteurs.

STEIN et coll; (1964), retrouvent des anticorps anti-poumons, mais non anti-pancréas.

En 1966, LOWE et coll. découvrent un antigène apparemment unique dans les selles de malades mucoviscidosiques (56) (par hydrolyse, anti-sérum de lapin).

Reprenant cette étude, BROGLIO et coll. en 1967, cité par DI SANT'AGNESE (58), retrouvent effectivement cet antigène dans les matières fécales de 37 % des malades, mais aussi dans celles de 26 % des sujets-témoin. Ils en ont déduit qu'il n'existait pas d'antigène spécifique dans les selles des mucoviscidosiques.

e) Dysfonctionnement dans le métabolisme des Kinines (I)

Dans la sueur, la salive, le pancréas, l'urine, la quantité de Kallikréine a été trouvée augmentée (60-122). LEWIS et coll. (1967) ont alors supposé que les KININES (et, en particulier la bradykinine) pouvaient intervenir dans le contrôle vasculaire des glandes exocrines.

LIEBERMAN et coll. (1969) (124bis), reprenant ces travaux ont effectivement trouvé une augmentation du taux de la Kallikréine dans les différents échantillons déjà cités et, en particulier, dans la salive des enfants souffrant de mucoviscidose. Cependant, la Bradykinine est en quantité normale. Ce fait pourraît être du à un épiphénomène (secondaire à une hyperstimulation du système nerveux autonome ?).

(I). Les Kinines constituent un groupe de 3 peptides provenant d'une glubuline.

Kininogène $\xrightarrow[\text{enzyme}]{\text{Kallikréine}}$ Bradykinine $\xrightarrow[\text{enzyme}]{\text{Kininase}}$ composé inactif

α_2 globuline

(nonapeptide vasodilatateur)

(d'après LIEBERMAN et coll. 124bis).

Pour conclure, on ne peut que constater l'absence d'une théorie pleinement satisfaisante, susceptible d'expliquer les différentes manifestations de la mucoviscidose. On met en doute l'anomalie de structure des glycoprotéines (60) pour se pencher davantage vers une perturbation quantitative (124bis-194), tout en admettant l'existence d'un facteur sérique de nature encore mal connue (24-115-133-134-190-191). Par ailleurs, l'enquête enzymatique se solde par un échec (199) et GIBBS en 1967, (cité par DI SANT'AGNESE (59)).

La poursuite des travaux sur le système nerveux autonome apportera-t-elle une solution (60) ?

A l'heure actuelle, le "defect" fondamental reste à découvrir.

CHAPITRE IV

FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA CONCENTRATION ELECTROLYTIQUE SUDORALE

Ces facteurs, nombreux, sont résumés sous forme d'un tableau, emprunté à SHWACHMAN H. et ANTONOWICZ. (voir pages suivantes).

LE TEST DE LA SUEUR

Définition : on appelle "test de la sueur" (sweat test), un protocole qui a pour objet la mesure du chlore, du sodium, et du potassium contenus dans la sueur, quelle qu'en soit la méthode de stimulation, recueil ou analyse.

On distingue deux grands groupes de méthodes, fondées sur leur fidélité au dosage des ions : les unes ont pour mission de donner un chiffre exact (ou le plus exact possible), ce sont les méthodes quantitatives; les autres ne permettent qu'un dépistage rapide, mais grossier, ce sont les méthodes semi-quantitatives.

A- Méthodes quantitatives

On peut les subdiviser en 2 catégories :

- celles qui permettent le dosage de plusieurs ions.
- celles, plus sélectives, qui ne dosent qu'un seul ion.

1- Les premières peuvent se classer selon la stimulation sudorale utilisée (calorique, parasympathomimétique ou naturelle).

I° Induction calorique

(Certaines méthodes n'ont plus qu'un intérêt historique : elles recueillaient la sueur globale du corps).

LE PATIENT	- Nature de la maladie; élévation caractéristique des électrolytes dans la sueur des patients atteints de Mucoviscidose. Le volume recueilli dans les mêmes conditions d'épreuve, est le même que celui recueilli chez les sujets témoins. - L'importance, uniformément élevée des électrolytes n'est pas rencontrée au même degré dans d'autres maladies étudiées jusqu'à maintenant. - Des valeurs élevées ont été signalées chez 91 hétérozygotes ou porteurs de tare dans la Mucoviscidose (pas dans nos expériences) Des valeurs élevées ont été notées chez des sujets insuffisants surrénaux, dysplasie ectodermique, atteints de malnutrition, allergiques; chez quelques adultes atteints de dilatation des bronches cylindriques et diabète. Cependant ces maladies prêtent rarement à confusion avec la Mucoviscidose - Stock génétique : certaines familles ont des valeurs plus élevées. - Variation individuelle à la répétition des tests qui peut être, chez certains , importante, bien qu'en général les valeurs soient constantes chez la plupart des sujets testés.
AGE	- Les valeurs augmentent avec l'âge (excepté celles du nouveau-né où elles sont plus grandes que chez le nourrisson et l'enfant)
CONDITION DU PATIENT	- Déshydratation, troubles circulatoires, hypoglycémie, détresse respiratoire, hypo-thyroïdie, malnutrition, oedème etc... - heure et saison de l'année.
REGIME	- Surtout du sel : un excès de sel peut influencer la concentration électrolytique.
SEXE	- Aucune différence dans l'enfance; mais les femmes ont moins de sueur que les hommes du stimulus par par la chaleur. - Epuisement des glandes : de stimulation répétée dans une même partie du corps diminuent volume et concentration. - Adaptation. - Activité du patient. - Facteurs inconnus ou mal reconnus.
INDUCTION ET COLLECTION DE LA SUEUR	- Chaleur, drogue ou les deux combinés. - Environnement et température du corps. - Ration de sueur. - Durée de la période de sudation - Humidité et effet de l'évaporation - Partie du corps. - Sueur recueillie sur tout la partie du corps.

DROGUES UTILISEES
- Pilocarpine (furmétide, mécholyl)
- Méthode d'application de la drogue (intra musculaire, sous cutanée, intra-dermique ou iontophorès

FACTEURS ANALYTIQUES
- Quantité de l'échantillon
- Poids déterminé par balance analytique en pesant la sueur absorbée sur un tampon de gaz, coton ou papier filtre.
- Volume mesuré directement avec une pipette volumétrique.
- Méthode de détermination du Chlore : semi quantitative; électrométrique, polarographique.
- Analyse au photomètre de flamme pour le sodium et le potassium
- contamination.
- Technique : facteur personnel.

L'induction calorqiue est la plus anciennement pratiquée : en 1953 DI SANT' AGNESE (51) utilisait la température ambiante d'une salle chauffée aux environs de 32°, saturée à 50 % d'humidité, pendant une à deux heures. La sueur était recueillie sur l'abdomen avec un carré de gaze.

En 1955, SHWACHMAN introduit la méthode du "sac" qui consiste à placer l'enfant dans un sac en matière plastique, en laissant la tête seule dépasser. Il était enroulé alors dans des couvertures et l'on pouvait recueillir la sueur sur l'ensemble du corps (59).

Bien que fidèle, cette méthode de collection globale fut abandonnée. En effet, le procédé était inconfortable et nécessitait une surveillance particulièrement soignée pour éviter que l'enfant ne sorte du sac. Au bout d'une demi-heure, des accès hyperthermiques survenaient parfois; des collapsus cardio-vasculaires et des décès furent à déplorer (7-59). GORVOY J.D. (82), rapporte le cas d'un enfant de 2 ans dont l'hyperthermie fut suivie d'une polypnée intense et de mort rapide.

Les procédés actuels ne visent à recueillir la sueur que sur une portion localisée du corps.

Ainsi VINH C.L. 1961, BARBERO G.J. 1964, cités par DI SANT'AGNESE (59), ont repris la méthode du "sac", c'est à dire des feuilles de plastique enroulées régionalement.

En France, LESTRADET, JACOB et DE MENIBUS ont mis au point la méthode suivante (72):

- bien se laver les mains et les sécher
- placer un papier filtre (I) (sans cendre Durieux, étiquette rouge N°3 PROLABO, 12 rue Pelée Paris 2ème) plié en deux dans un sachet de matière plastique et pesé au trébuchet. Noter le poids en mg et fermer avec 2 trombones.
- laver trois fois le front de l'enfant avec de l'eau distillée (le cuir chevelu compris) et sécher avec du coton hydrophile. Le papier filtre est plié de façon à n'occuper qu'une bande de 3cm. de haut sur 8cm. environ de longueur et posé sur le front. On le recouvre d'un rectangle de plastique que l'on maintient avec une bande de crêpe enroulée sur la tête.

(I). Le papier filtre ou compresse de gaze, dont il est fait mention dans tout ce chapitre, sont strictement déchlorurés.

- l'enfant absorbe 150 à 200 cc d'une boisson très chaude (thé) et est recouvert de 2 couvertures. Pour les nourrissons, on donnera 60 à 100 cc de lait chaud ou d'eau sucrée.

(Le petit enfant transpire mieux la tête enveloppée de coton cardé; le nourrisson transpire mieux, bien emmailloté, dans les bras d'une infirmière).

- temps de transpiration : 45 à 60 minutes (délai souvent moindre chez le grand enfant et l'adulte)

- chez le petit enfant, inutile de poursuive l'épreuve si la sudation ne se fait pas au bout de 60 mn.

- à la fin du test, le papier filtre est saisi avec une pince et placé dans le sachet en plastique. On pratique un double pli à l'ouverture du sac que l'on maintient à l'aide de 2 trombones pour éviter l'évaporation.

- nouvelle pesée (sans trombones), et calcul du poids de sueur par différence. Le papier, dans le sac, peut se conserver plusieurs jours.

- le dosage du chlore est effectué par la méthode de SCHALES et SCHALES (modifiée, voir plus loin).

- le sodium, après dilution dans l'eau distillée est étudié directement au photomètre de flamme.

- c'est une technique courament utilisée en France.

RESULTATS

Les chiffres obtenus sont légèrement supérieurs à ceux de l'ionophorèse de la pilocarpine.

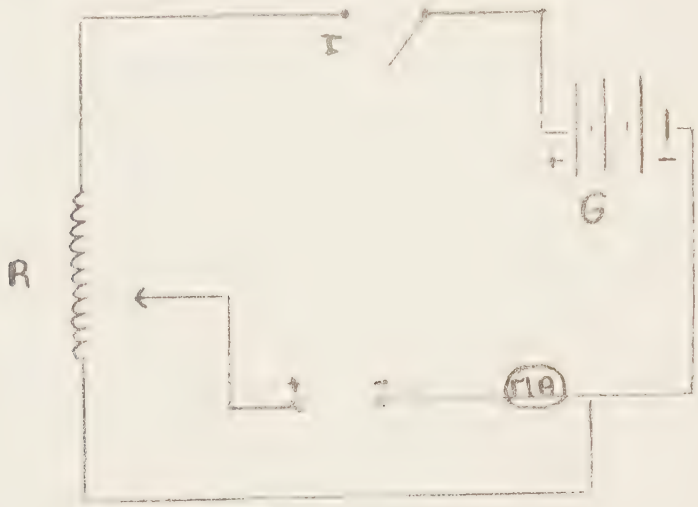
2° Induction à l'aide de parasympathomimétique

Ionophorèse de la pilocarpine

C'est en 1959, que GIBSON L.E. et COOKE R.E. (75), en prenant conscience des dangers que représentait l'utilisation du sac de plastique, proposèrent une technique de stimulation, impliquant l'ionophorèse de la pilocarpine à la surface cutanée.

Description et procédure

Le matériel se compose de deux électrodes reliées aux bornes d'un générateur dont le circuit est exposé ci-dessous :



circuit comprenant un générateur (G); une résistance (R); un milli-ampéremètre (MA); un interrupteur (I) (schéma emprunté à : "Guide to diagnosis and management of Cystic Fibrosis" (86).

- L'electrode positive (en plomb) sous laquelle on dispose un papier filtre (ou une compresse de gaze) imprégné de 4 gouttes de nitrate de pilocarpine à 0,05 % est appliquée sur la face supérieure de l'avant-bras.
- L'electrode négative, revêtue d'une gaze imbibée d'une solution de bicarbonate de sodium, est placée sur la face inférieure de l'avant bras, en regard.
- Il est important que le papier filtre recouvre totalement le métal de l'électrode. Si celui-ci est en contact direct avec la peau, il s'ensuit une diminution de l'ionophorèse et une légère brûlure.
- On laisse passer un courant continu, dont l'intensité est fixée à 2mA, pendant 5 minutes. Pendant cette période on peut ressentir un léger malaise.

Une fois l'ionophorèse accomplie, on enlève les electrodes. La peau est lavée, puis soigneusement séchée; On dépose sur la région sitmulée (avant bras) un papier filtre (ou une compresse) préalablement pesé. On recouvre ce papier filtre d'un carré de plastique, scellé en son pourtour, par un adhésif.

Après 30 minutes de collection, on récupère le papier filtre à la pince et on pèse à nouveau.

Ce principe peut également s'adapter sur courant alternatif : une plus grande quantité de pilocarpine doit être alors utilisée (4ml. à 0,05 % ou 0,10 % soit 2 à 4mg) et le courant doit atteindre une intensité de 4 mA pendant 15 mn. Période de collection : 15 à 90 mn. Ce système a l'avantage d'induire une transpiration plus abondante :

- 692 mg. de sueur en moyenne (150 - 1620 mg.), contre 40 mg. de sueur en moyenne (18 à 135 mg.) par le système en courant continu.

Actuellement, cette méthode est légèrement modifiée par rapport à son principe initial :

- on applique sur la compresse entourant l'electrode positive, 10 ml. de nitrate de pilocarpine et, sur celle qui entoure l'electrode négative : H 20 + H2 SO4 (0,04 N.), celle-ci étant appliquée sur le coude.
- courant de 4mA pendant 6 mn. (+ 1 minute supplémentaire pour activer la réaction et réduire le courant à zéro). Temps de recueil : 30 minutes.
- la compresse de gaze contenant la sueur est à nouveau pesée et diluée dans l'eau distillée : 5 ml. si le poids excède 150 mg.; 3 ml., si ce poids est inférieur à 150 mg.
- aspiration de la sueur à la pipette, en plusieurs fois. Dosage par la méthode de SCHALES et SCHALES (voir plus loin).

RESULTATS

donnés dans les tableaux. (voir pages suivantes).

L'ionophorèse de la pilocarpine est actuellement une des plus utilisées dans le monde (1-3-48-59-78-84-118-121-123-129-148-193-161-200). C'est une méthode fidèle, "la plus fidèle d'entre toutes" affirme SHWACHMAN H. en 1967 (172).

Cependant, le recueil de la sueur ainsi pratiqué, peut être sujet à quelques erreurs et, en particulier, l'évaporation, malgré les précautions prises pour isoler au maximum la compresse.

En 1963, GIBSON et DI SANT'AGNESE (76), mettent au point un dispositif comprenant un système collecteur, composé de plusieurs tubes, dont l'un est appliqué

METHODE	AUTEURS	ANNEE	NOMBRE	Cl (mEq/l.)			Na (mEq/l.)			K (mEq/l.)		
				Moyenne	D. S	Extreme	Moyenne	D. S	Extreme	Moyenne	D. S	Extreme
PILOCARPINE	SHWACHMAN.H. (71)	1958-59	109	107	—	59-145	87	—	47-155	17	—	7-39
	Guide to diagnosis and Management	1965	40	111,3	—	—	104,3	—	—	16,5	—	—
	ANDREWS. B.F	1962	6	110,3	—	84-154	—	—	—	—	—	—
	GHARIB R.	1965	100	109	± 17	60-186	—	—	—	—	—	—
	SHWACHMAN.H	1967	89	121,4	± 16,6	85,4-159,3	112,4	± 18,1	75,3-153,5	19,5	± 6,7	9,7-36,2
	SHWACHMAN.H	1967	13	109,2	± 15	77,5-144,5	93,8	± 14,8	71,3-132,8	23,4	± 7,7	12,6-42,1
	SAWYER C.J	1966	25	115,2	± 16,8	75-152,8	110,1	± 21,9	52,1-143	—	—	—
	MEHTA. S	1969	13	—	—	78-165	—	—	—	—	—	—
CALORIQUE	LEMANT [illegible] (70)	1955	43	106	—	60-120	133	—	90-190	—	—	—
	LE GIRADET (70)	1959	17	120,6	—	85-170	—	—	—	—	—	—
	BRETON [illegible]	1959	13	> 97	—	31,5-303	—	—	—	—	—	—
	SHWACHMAN.H	1961	13	117,5	—	76,4-141	109,2	± 28	82,5-166,7	10,7	± 4,3	6,7-23

TABLEAU V : Relevé statistique de quelques auteurs. comparaison entre methode de stimulation par ionophorèse de la pilocarpine et la chaleur, par mesure du chlore sodium et potassium sudoraux, chez des sujets atteints de mucoviscidose.

METHODE	AUTEURS	ANNEE	NOMBRE	Cl (mEq/l.)			Na (mEq/l.)			K (mEq/l.)		
				Moyenne	D. S	Extreme	Moyenne	D. S	Extreme	Moyenne	D. S	Extreme
PILOCARPINE	SHWACHMAN H (172)	1958-59	72	23	—	10 - 46	25	—	7 - 51	11	—	5 - 25
	ANDREWS	1962	11	16,7	—	5 - 33	—	—	—	—	—	—
	GHARIB R	1965	15	14,7	± 6	4 - 33	—	—	—	—	—	—
	Guide to Diagnosis and Management	1965	107	15,3	—	—	19,5	—	—	9,6	—	—
	LEVIN L	1966	72	14,3	± 5,2	6 - 21,4	—	—	—	—	—	—
	SHWACHMAN	1967	339	19,9	± 7,9	9 - 54,4	20	± 8,1	8,3 - 47	11,8	± 3,4	[illegible]
CALORIQUE	DI SANT'AGNESE (temperature ambiante)	1953	50	52	—	4 - 80	59	—	10 - 120	—	—	—
	LESTRADET (front)	1959	200	25,7	—	4 - 62	—	—	—	—	—	—
	BRETSCHNEIDER	1961	50	33,5	—	6 - 86	—	—	—	—	—	—
	SHWACHMAN (sac)	1961	17	25	± 12,3	11,4 - 54	26,3	± 13,1	9,4 - 45,5	9	± 3,5	[illegible]
	COATES (abdomen)	1963	3	35,7	± 17,5	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU VI : Relevé statistique de quelques auteurs. Comparaison entre methode de stimulation par ionophorèse de la pilocarpine et par la chaleur, par mesure du chlore, sodium et potassium sudoraux chez des sujets temoins.

contre la peau, et d'une chambre de conductivité (ce qui permet de calculer directement la concentration saline, en évitant la double pesée de la compresse). Par ce système, l'évaporation est réduite au minimum et une quantité minime de sueur est requise.

En fait, cet appareil est conçu, plus dans un but de recherche que pour la mesure courante et est surtout destiné à l'étude des variations des concentrations salines en fonction des débits.

Dans ce même souci d'éviter une évaporation parasite, DE HALLER et coll. en 1965 (49), ont élaboré une "micro-méthode" : après ionophorèse de la pilocarpine, une cupule (verre ou plastique) est appliquée, fixée sur l'avant bras et gardée à la température du corps pour éloigner toute condensation. Au bout de 20 mn., la cupule est enlevée et l'on recueille rapidement la sueur (30 secondes) dans un tube capillaire qui est ensuite scellé. Volume requis :

- 5 μl pour une estimation du chlore et du sodium
- 20 μl pour une estimation du potassium.

La fidélité de la méthode, comparée à une série de solutions de NaCl de 7 concentrations différentes, est très valable (maximum d'erreur expérimentale : 9 % quand les concentrations sont supérieures à 50 mEq et 7 % quand celles-ci n'excèdent pas 50 mEq).

Cependant, quelques directeurs de laboratoire et les patients eux-mêmes (aux Etats-Unis) se sont plaints de brûlures plus ou moins profondes (78).

SCHWARTZ et coll. en 1968 (165), se sont alors penchés sur cet inconvénient : les brûlures peuvent se produire sans que nécessairement le métal soit en contact avec la peau (86). Ces brûlures sont dues aux produits de dégradation électrolytique acides qui se forment au voisinage de la surface cutanée. Elles peuvent être favorisées :

- par une anode trop fine : celle-ci ne doit pas mesurer moins de 2x2cm; elle doit être d'un métal bon conducteur (plomb ou cuivre), peu générateur de produits acides (à l'inverse de l'acier ou du carbone); le papier filtre, intercalé entre l'électrode et la peau, doit être épais, et l'on doit veiller à ce que l'eau ne s'évapore pas et à ce qu'il soit toujours imbibé d'électrolytes.

l'électrode doit être appliquée fortement contre la surface de la

peau.

Le courant sera installé progressivement et ne doit pas dépasser 4 mA.

Ces conseils bien suivis, aucune brûlure n'est à craindre.

KARLISH A.J. et TARNOKY A.L. (110) 1963, préfèrent cependant à cette méthode, la stimulation calorique qu'ils estiment plus physiologique : les stimulations chimiques, telle la pilocarpine, peuvent agir comme un "stress", provoquer chez certains individus une rétention hydro-sodée et induire une diminution de la concentration ionique. Ils admettent cependant, que la différence entre les deux méthodes n'est pas significative.

En effet, si on les compare, la stimulation calorique semble donner des résultats de concentration électrolytique et de volume sudoral plus élevés (I) (123-169-171), que l'ionophorèse de la pilocarpine (bien que les avis soient partagés : SPROUL A. et HUANG N. (1966) (192) ne voient aucune différence entre ces deux méthodes si la stimulation calorique est modérée). Mais leur fidélité paraît similaire (31-38-75).

HOUSTEK J. en 1967 (96) propose l'ionophorèse de l'épinephrine, induction plus douce que la pilocarpine, volume de sueur produit plus petit. Cependant la concentration en chlore augmente d'une façon très significative chez tous les sujets témoins.

Administration de parasympathomimétique intra et hypo- dermique.

De nombreuses drogues ont été utilisées : Metacholine (mecholyl) (2-180) et physostigmine, administrées par voie sous cutanée. Elles déterminaient des réactions parfois mal tolérées (coryza, tachycardie, hypertension- (156).

L'iodure de furtrethomium (furmethide), l'urecholine (betaneschol) en solution de dextrose mettaient à l'abri de ces inconvénients.

En France, la méthode d'ALVIN, MAUER et WEST 1956 (160), modifiée par

(I). Cette augmentation électrolytique est liée à l'accroissement du débit semble-t-il (voir plus loin).

A. HENNEQUET, P. DEBRIS et J. MARIE (29), fut beaucoup utilisée. Elle consistait à injecter par voie intra dermique dans la région xiphoïdienne sternale, 1/10 à 3/10 d'une solution de Furfuryl-Trimethyl-Ammomium-Toluène-Sulfonate (fisostine). Application d'une compresse de 10x10cm. qui recouvre la zone d'injection et est laissée en place 1 heure (156).

Précautions : le point d'injection ne doit pas saigner et les manipulations seront réduites au minimum.

Résultats : la métacholine sous cutanée semble donner des résultats plus élevés que les autres méthodes (1) (69-72).

Cependant, SIBINGA M.S. et BARBERO G.J. en 1963 (180), en comparant cette méthode (metacholine) avec l'ionophorèse de la pilocarpine, n'ont trouvé aucune différence si on les rapporte aux débits qu'elles induisent.

Ces principes de stimulation semblent avoir été abandonnés.

3° Une autre variété de stimulation sudorale, introduite par SHWACHMAN et MAHMOODIAN 1966 (174), présente un certain intérêt parce que naturelle, spontanée et nocturne.

Après avoir lavé le dos de l'enfant à l'eau distillée, puis séché soigneusement, on applique sur la peau une compresse de gaze de 12,9cm2 (2 inches carré), préalablement pesée. La compresse est recouverte d'une feuille de plastique dont la périphérie est scellée avec un adhésif. Ce dispositif doit avoir une étanchéité absolue.

La sueur recueillie a été produite pendant 12 à 14 heures (de 18h. à 8h); on ôte alors la compresse et l'on passe au dosage des électrolytes.

RESULTATS : donnés (comparativement à ceux de l'ionophorèse de la pilocarpine), dans le tableau suivant.

(I). Cette augmentation electrolytique est liée à l'accroissement du débit semble-t-il (voir plus loin).

SUJETS TESTS	Nbre de tests	METHODE	poids de sueur (mg.)		Na (mEq/l.)		Cl (mEq/l.)	
			M	EXT.	M.	EXT.	M.	EXT.
SUJETS CONTROLES	47	spontanée et nocturne	205	49-565	22	7,7-55,2	25,1	8,6-56,3
	47	ionophorèse de la pilocarpine	252	44-613	24	6,9-55,4	25	6,5-57,1
SUJETS ATTEINTS	10	spontanée et nocturne	325	98-554	100,1	85,1-118,1	107	82,2-136,3
	10	ionophorèse de la pilocarpine	241	85-314	102,1	73,4-118,8	117	92,5-131,8

Tableau VII : simplifié d'après SHWACHMAN et MAHMOODIAN (74) Résultats comparatifs de la mesure du poids, du chlore, du sodium sudoraux entre la méthode de transpiration spontanée nocturne et l'ionophorèse de la pilocarpine.

Chez les sujets témoins, le volume de sueur spontanée et nocturne obtenu et la concentration électrolytique sont inférieurs à ceux obtenus par l'ionophorèse de la pilocarpine, malgrè l'exacte similitude de la taille de la compresse de gaze et la surface de peau explorée.

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, les chiffres étaient également plus bas, mais statistiquement non significatifs et les auteurs en ont fait un principe fidèle sudorale.

Ce procédé, quoique simple, pratique, indolore, peu couteux, est critiqué par SCHWARTZ V. et coll. (165), car il ne tient pas compte de l'évaporation inévitable pendant un laps de temps si prolongé.

4° Récemment, une nouvelle méthode est venue enrichir l'éventail : la micro-ponction.

EMMERICH et coll. 1967-1968 (64-65); LOBECK et MAC SHERRY la même année (127); SCHULZ (162) en 1969, se proposent d'explorer la concentration électrolytique sudorale relative à une seule glande.

L'induction peut être diverse : calorique (température de la pièce, infra-rouge) ou chimique (ionophorèse de la pilocarpine ou autre).

La plupart de ces techniques sont pratiquées sur le doigt.

Après induction, il se forme une multitude de gouttelettes dont l'unité se rapporte à la sécrétion d'une seule glande sudoripare et le prélèvement est opéré par micro-pipette.

METHODE	Nbre de sujets	EXTREME DES CONCENTRATIONS (mEqL1)			AUTEURS	ANNEE
		Cl	Na	K		
MICRO PONCTION		120	70 - 145		EMRICH 65	1968
	12	59,9 - 128,2	80,5 - 136,8	6,82 - 20,2	SCHULZ162	1969
IONOPHORESE DE LA PILOCARPINE	58	80,7 - 169,2	68,7 - 154,1	8 - 38,5	SHWACHMAN	1967
CALORIQUE	13	76,4 - 141	82,5 - 166,7	6,7 - 23	SHWACHMAN	1961

Tableau VIII : Mesure du chlore, sodium, potassium de la sueur : comparaison entre micro-ponction, ionophorèse de la pilocarpine et stimulation calorique.

Les chiffres obtenus sont légèrement inférieurs à ceux obtenus par les autres méthodes et n'ont jamais dépassé l'isotonicité au plasma (65).

Les hautes valeurs (jusqu'à 190 mEq/1. DI SANT'AGNESE (51), sont certainement dues, soit à des souillures, soit à une évaporation.

- méthode de précision (en admettant que toutes les glandes sudoripares fonctionnent à égal rendement)
- évaporation et contamination réduites au minimum.

2- Méthodes spécifiques de la mesure d'un seul ion

Celles-ci sont constituées par le groupe des électrodes et ont pour but la mesure du chlore ou du sodium.

1) Electrode spécifique de l'ion sodium : ou technique de GOLDBLOMM R.P. et SEKELJ P. (79).

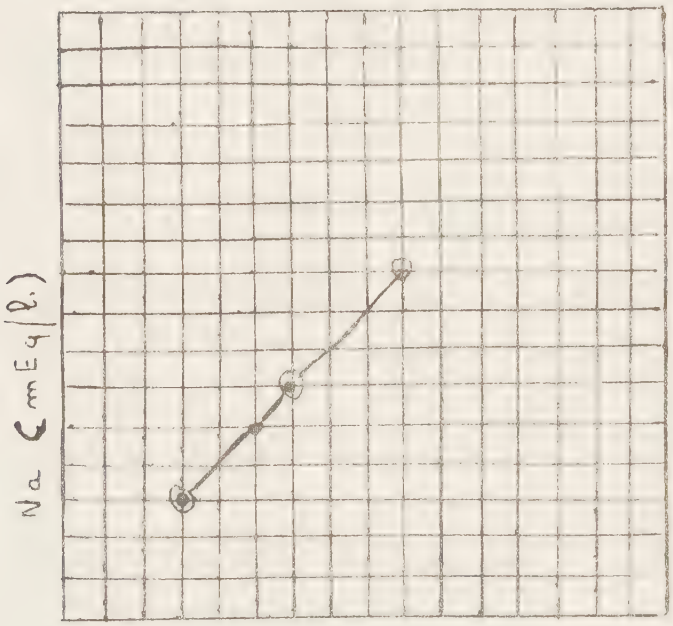
Cette technique fut introduite en 1963 et comporte une électrode dont le revètement de verre spécial est particulièrement perméable à l'ion sodium. Elle nécessite un certain nombre de "préliminaires".

- immersion de l'électrode dans une solution de chlorure de sodium trois heures avant l'opération.
- l'électromètre est étalonné au moyen de différentes solutions sodiques titrées, à diverses températures et branché également quelques heures avant les mesures.
- ces préparatifs accomplis, l'électrode est appliquée directement sur la peau lavée (dos ou paumes de chaque main) (71-90).

Il existe une relation linéaire entre le logarithme de la concentration ionique et le potentiel développé par l'électrode jusqu'à 100 mEq environ. En faisant varier la température on obtient une série de parallèles. Ainsi, la mesure définitive du sodium sudoral est obtenue en convertissant l'indication électromètrique

sur des courbes étalonnées. Cette opération dure 3 minutes.

Récemment, FRIEDLANDER et coll. 1969 (71), ont simplifié la technique et, en particulier, celle de la mesure : la conversion de la lecture voltmétriqu s'opère sur une courbe semi-logarithmique à 3 points (chaque point correspondant à une solution titrée). (voir schéma 2).



millivolts

Courbe semi-logarithmique à 3 points

= Solutions sodées étalonnées

= Concentration en sodium inconnue

(D'après FRIEDLANDER S. (71)).

RESULTATS : comparables à ceux de l'ionophorèse de la pilocarpine (pour les valeurs n'excèdant pas, cependant 100mEq de sodium par litre).
Résultats recueillis par FRIEDLANDER :

- 260 enfants témoins : concentration inférieure à 35mEq/l. moyenne 19mEq/l.

- 11 mucoviscidosiques : concentration égale ou supérieure à 60mEq/l.
- 1 père de mucoviscidosique : 41 mEq/l.
- 1 mère de mucoviscidosique : 67 mEq/l.

Résultats recueillis par HERBAUT (90)

- tous les sujets témoins : concentration inférieure à 50 mEq/l
- moyenne de 26 mucoviscidosiques : 131 mEq/l. $\pm$ 42,5.

AVANTAGES

- indépendance d'induction sudorale (physique ou chimique)
- rapidité d'exécution (si ce n'est les préliminaires, 50 enfants peuvent être testés dans la journée).
- peut être réalisé sans danger chez le nourrisson.

INCONVENIENTS

- certains facteurs influencent la précision de la mesure : épaisseur de la peau; degré de kératinisation, pH. Ainsi, les enfants témoins ont tendance à exprimer des concentrations sodées plus élevées que les adultes.
- coût de l'équipement élevé (supérieur à celui de l'ionophorèse de la pilocarpine).
- enfin, certains auteurs, tels LAWSON D. (119); SAGGERS et coll. (159) n'ont pas enregistré de résultats très satisfaisants.

2- Electrode spécifique de l'ion chlore

Introduite par W.J. WARWICK et L. HANSEN en 1965, elle est constituée d'un revêtement en verre, divisé en 2 compartiments :

- supérieur dans lequel est versée une solution saturée de KCl AgCl
- inférieur rempli d'une solution à 10 % de NH_4OH

La partie qui sera en contact avec la peau comporte une billette d'argent

et un petit chapeau de plastique qui évitera l'évaporation de la sueur.

Procédure :

Un cylindre d'aluminium, chauffé à 48° dans l'eau, puis séché et recouvert d'un linge est appliqué sur la peau de l'avant-bras (du dos pour le nouveau-né) pendant 5 mn. au bout desquelles il est enlevé.

Immédiatement après, on applique l'électrode d'argent et on la maintient 10 à 20 secondes.

Le matériel de mesure se compose d'un pH mètre et, lorsque l'aiguille de celui-ci est bien stabilisée, on reporte la lecture sur un graphique semi-logarithmique, établi à partir de 2 solutions de chlore titrées (méthode analogue à la précédente).

RESULTATS

Ils sont donnés dans le tableau IX.

	SUJETS TEMOINS				SUJETS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE			
	Nbre	Moyenne	D.S	Extrème	Nbre	Moyenne	D.S.	Extrèmes
ELECTRODE D'ARGENT	28	13,0	6,5	5-30	49	89,2	18,6	55-130
IONOPHORESE DE LA PILOCARPINE	28	11,0	5,8	3-25	49	95,1	14,6	70-130

Tableau IX : Etude comparative de la mesure du chlore sudoral entre électrode d'argent et ionophorèse de la pilocarpine (d'après W.J. WARWICK 206bis).

Les auteurs considèrent cette méthode comme équivalente à l'ionophorèse de la pilocarpine :

- peu coûteuse
- rapide
- pouvant s'appliquer sans danger aux nouveaux-nés.(Pour ces derniers

WARWICK a modifié l'électrode (206) en 1966).

En 1969, HANSEN L. et coll. (89), décrivent 2 autres types d'électrodes dont les mesures peuvent être lues, soit en millivolts et converties sur une courbe semi-logarithmique, soit directement en mEq/l.

3- Bien qu'en marge du sujet, puisque cette électrode s'adresse, non pas au sodium sudoral, mais à celui de la sécrétion parotidienne, elle mérite cependant d'être mentionnée.

Introduite par LAWSON et coll. en 1967 (119-159), cette "micro-électrode" a pour but de mesurer le sodium de la sécrétion parotidienne.

Un étalonnage préalable de l'électrode est pratiqué avec des solutions de sodium titrées à 100, 75, 25 et 10 mEq et lues sur le pHmètre (dont le logarithme est proportionnel au logarithme de la concentration), puis portées sur une courbe.

Procédure :

- le micro électrode est placée contre l'orifice du canal de Sténon
- lecture au pHmètre
- l'aiguille stabilisée (30 à 60 secondes), report sur la courbe standard en tenant compte de la température.

Résultats :

- 31 sujets témoins : concentration de 3 à 15 mEq/l. moyenne $5,9 \pm 3,6$ mEq/l.
- 15 mucoviscidosiques : concentration de 12 à 52 mEq/l. moyenne $27,2 \pm 14,2$.

AVANTAGES

Simple, rapide, n'offrant pas d'inconfort.

INCONVENIENTS

- risque de contamination par des salives sublinguales et sous maxillaires
- ne peut être utilisée chez le nouveau-né (étant donné la taille de l'électrode)
- et surtout elle présente un chevauchement des concentrations sodées

entre les deux groupes de sujets, entre 12 à 15 mEq (soit 4 % des sujets testés).

3° Dosage du chlore, du sodium et du potassium

Les méthodes sont différentes selon le poids de sueur recueilli. Ainsi :

a) pour le chlore, les échantillons de plus de 100mg requièrent la méthode de SCHALES et SCHALES (la plus couramment pratiquée); les échantillons de moins de 100mg peuvent se mesurer au chlorimètre de COTLOVE ou par la méthode polarographique de ZIMMERMAN et LAYTON qui sont beaucoup plus sensibles (75).

b) le sodium et le potassium sont dosés au photomètre de flamme.

c) Méthode de SCHALES et SCHALES (86)

Principe : l'indicateur coloré est la diphenyl-carbazone et le réactif, le nitrate de mercure ($Hg\ (NO_3)^{2)}$.

Les ions chlore se combinent au nitrate de Hg. le dosage est terminé lorsque le nitrate de Hg en excès forme, avec le diphenyl-carbazone, une coloration rouge.

Calcul : en prenant Iml de la solution :

$$\text{mEqCl/l. de sueur} = \frac{(\text{ml } H_2O + \text{pds de sueur}) \times \text{Vol.}Hg\ (NO_3)^2 \times N \times 1000}{\text{poids de sueur}}$$

ou : N= Normalité de $Hg\ (NO_3)^2$

1000 (pour 1 litre de sueur)

H_2O (3 ou 5 ml) ajoutée à la sueur

B - Méthodes semi-quantitatives ou de détection

Elles sont pour la plupart, fondées sur une réaction colorimètrique. L'une d'elles, cependant, utilise la conductivité sudorale.

1- Méthodes colorimètriques

Celles-ci sont peu sensibles et donnent des résultats approximatifs; elles mesurent la concentration de l'ion chlore.

Principe (73)

Sur un support quelconque, mise en présence de chromate de potassium et de nitrate d'argent, il se forme alors du chromate d'argent

Résultats.

SUJETS TESTES	Nombre	EVALUATION		
		(+)	(++)	(+++)
Mucoviscidosiques	140	0	2	138
Enfants bien portants	77	65	12	0
Adultes	140	120	11	1
Enfants porteurs de diverses affections	103	82	17	4
Collatéraux de mucoviscidosiques	39	20	13	6
Parents de mucoviscidosiques	143	78	43	22

(et du nitrate de potassium). La coloration obtenue est rouge-brun.

En présence d'ion chlore, il se forme un précipité blanc de chlorure d'argent; cette coloration blanche est d'autant plus prononcée que la concentration en chlore est importante.

Les réactifs sont dosés de telle sorte que le virage au blanc n'apparaisse qu'à partir d'une concentration en chlore donnée.

1°- La première méthode fut introduite par SHWACHMAN H. et GAHM N. en 1956 (173).

- le support est une plaque d'agar-agar, imprégnée d'une solution de chromate de potassium et de nitrate d'argent dont les proportions sont les suivantes :

- Agar-agar :3%
- $Ag\ NO_3$:0,4%
- K_2CrO_4 :0,2%

on peut impressionner cette plaque avec doigt, orteil, paume des mains ou plantes de pieds (chez le nourrisson, le pied est préférable). Si la réaction est positive de rouge-brun, la plaque vire au blanc à l'endroit de l'empreinte; la lecture s'évalue en croix(+) :

(+) : concentration inférieure à 60 mEq
(++) : concentration comprise entre 60 et 250 mEq
(+++) : concentration supérieure à 250 mEq

Selon cette statistique, tous les enfants affectés de fibrose kystique avaient (+++) sauf deux; 12 des enfants bien portants sur 77 avaient (++) et 4 des enfants atteints de maladies variées sur 103, avaient (+++).

En 1960, KULCYCKI L.L, SHWACHMAN H. et coll. (113bis), après une enquête scolaire de 3036 tests ont décelé 85 positivités à (+++), soit 2,8% de fausse positivité. Ceux-ci ont alors subi un deuxième test dont le résultat a été :

- 20 (+++)
- 50 de (+) à (++)

Ces 20 enfants (+++) et 11 des 50 de (+) à (++) furent soumis à la méthode du sac, et seulement 6 d'entre eux avaient des valeurs en chlore supérieures à 60 mEq/l.

La répétition des tests diminue donc les risques d'erreur.

Avantages :

- rapide, pratique, simple, indolore.

Inconvénients :

- plaques volumineuses et se détériorant à la chaleur (doivent être conservées au réfrigérateur)
- l'empreinte obtenue se dégrade au bout de quelques heures.
- ne peut être utilisée chez les nourrissons de moins de 4 semaines (étant donné le déficit sudoral)
- on ne tient pas compte de l'évaporation
- enfin, méthode peu sensible et difficulté d'appréciation des échelons intermédiaires, d'où risque de confusion (7bis). Cependant en 1967, SHWACHMAN (172) a augmenté la sensibilité de ce test en modifiant les lectures qui s'évaluent alors de (+) à (++++).

2°- Test de WEBB (Canada) 1957, cité par BARBERO (7bis)

- papier filtre saturé avec une solution à 2% de nitrate d'argent.
- application du pouce et de l'index de part et d'autre du papier filtre pendant quelques secondes.
- addition de bichromate de potassium (indicateur coloré).
- le test est considéré comme positif lorsqu'une plage claire apparait, impressionnant les empreintes.

3°- En 1959, KNIGNTS J.S et coll. (112), apportent quelques modifications et permettent de visualiser la paume de la main :

- cercle de papier filtre imbibé de NO_3Ag, séché et immergé dans une solution

de chromate de potassium 0,2N. Le papier filtre est ensuite rincé à l'eau distillée, puis séché sur un papier buvard et conservé dans l'obscurité dans des boites de Petri étanches.

- la main à tester est lavée et introduite dans un sac de plastique pendant 15 minutes. La paume est posée pendant 3 ou 4 secondes sur le papier filtre. L'empreinte apparaitra en clair, et d'autant plus nettement que la concentration en chlore est élevée; une échelle colorée permet une appréciation approximative de ce taux.

Avantages :

- stockage facile
- l'empreinte peut se conserver, sans altération de la coloration, pendant longtemps.

Inconvénients :

- ceux des méthodes colorimétriques.

4°- "Patch test" (papier filtre)

- application d'un disque de papier filtre imprégné de chromate de potassium plus nitrate d'argent, sur la peau (le disque est recouvert d'une feuille de plastique, bordée par un adhésif). Il est maintenu en place 10 minutes. Le test est positif lorsque de grandes taches blanches apparaissent. (celles-ci peuvent d'ailleurs confluer et blanchir tout le disque).

Résultats : (86)

- sur 153 sujets atteints de mucoviscidose, il a été évalué 149 positivités .
- ce test n'aurait jamais été faussement positif chez des sujets bien portants(86).
- cependant, STEPHAN U. et coll. en 1967 (193) retrouvent 15 réactions faussement négatives chez 40 enfants atteints de mucoviscidose et 31 réactions faussement positives chez 222 des enfants témoins.

5°- "Patch test" (film)

Un morceau de film dont l'émulsion contient du nitrate d'argent et du bichromate de potassium est appliqué sur la paume de la main. Il est fixé par un ruban de plastique recouvert d'un sac de même matière et maintenu en place pendant 20 minutes. Le test est considéré comme positif lorsqu'une variation importante de couleur apparait.

Avantages :

- peut être utilisé sur le nouveau-né et le nourrisson les six premières semaines de la vie (l'application sur le front serait alors meilleure).

6°- "Spot test" ou méthode de la "tache" (86)

Sur un papier filtre contenant le réactif, on dépose une goutte de 2ml. de sueur. Le test est positif lorsqu'une coloration blanche apparait.

Le chlore est évalué en fonction d'une échelle colorimétrique obtenue à partir de solutions titrées et déposées sur le papier filtre.

7°- Une méthode plus récente (1965), est proposée par GREGG R.H et coll. (85)

- injection de 0,1 à 0,2mg. de chlorure de métacholine sur l'avant-bras, par voie sous cutanée.

- une cupule de plastique, destinée à recueillir la sueur, est appliquée sur la peau et maintenue par un élastique. Cette cupule est reliée à un tube en plastique contenant une mèche de papier, imprégnée de chromate d'argent. Par capillarité, la sueur s'élève dans le tube.

Lorsque la sueur a imbibé toute la mèche et que le tube est plein, un indicateur, au sommet de la colonne, change de couleur. Le test est considéré comme terminé lorsque la mèche est uniformément colorée de blanc et la lecture est évaluée en fonction d'une échelle colorimétrique.

Résultats :

Etablis en comparaison avec l'ionophorèse de la pilocarpine et dosage du chlore par les méthodes de chlorimètre de COTLOVE et de SCHALES et SCHALES.

En évaluant les mesures selon deux modes, les auteurs ont testé 85 sujets. En classant les résultats en :

- Normaux ceux inférieurs à 45 mEq Cl/l
- Douteux ceux compris entre 45 et 75 mEq Cl/l
- Positif ceux supérieurs à 74 mEq Cl/l

La concordance de la méthode, par comparaison avec l'ionophorèse de la pilocarpine est de 75 cas sur 85, (avec des concentrations plus basses par cette méthode, comparée à l'ionophorèse de la pilocarpine).

En classant les résultats en

- Négatifs ceux inférieurs à 40 à 45 mEq Cl/l
- Douteux ceux supérieurs à 45 mEq Cl/l

La concordance est de 84 cas sur 85. (en fait, on peut considérer une probabilité d'erreur voisine de 10%).

C'est cependant un procédé simple et pratique.

En résumé : Toutes ces méthodes colorimétriques, peu fidèles, sont des méthodes d'appoint.

Celles d'entre elles qui utilisent la paume de la main risquent d'entraîner des erreurs supplémentaires étant donné, qu'en cet endroit, la sueur peut atteindre des concentrations en électrolytes de 2 à 5 fois supérieures à celles d'autres régions du corps (86).

SHWACHMAN H. (174), par stimulation calorique, relève une concentration moyenne de 72,9 mEq/l de chlore dans la sueur recueillie sur la paume de la main, contre 19,9 mEq Cl/l. sur le dos.

-2- Méthode utilisant la conductivité sudorale

Introduite en 1963 par SHWACHMAN H., PHILLIPS W.R (152-170) , utilisée également par TROUTMAN E.G en 1964 (201).

Matériel : Un circuit de GIBSON et COOKE , dont la seule modification a été l'introduction d'un fusible de I/100 de watt.

Appareil de PHILLIPS (152) comprenant : un pont de Wheastone monté sur courant alternatif de 6 volts; un oeil électrique sert de cadran.

Une chambre de conductivité constituée :

- d'une pipette à micro-sédimentation de KATO
- de 2 électrodes en fils d'or blanc à 14 carats, insérées, d'une part à chaque extrémité de la pipette contenant la sueur et, d'autre part au circuit du pont de Wheastone , par 2 bornes.
- l'appareil est étalonné à partir de solutions de chlorure de sodium préalablement titrées et exprimées en mEq/l.
- l'indice de conductivité est donné par un bouton indicateur.

Procédure :

Induction de la sueur par iontophorèse de la pilocarpine, puis application, sur la peau, d'une cupule qui doit être maintenue à une pression suffisante pour éviter une transpiration intempestive.

- afin de prévenir une éventuelle condensation, on conserve la sueur à température constante (lampe de 75 watts).
- au bout de 25 minutes de collection, la cupule est enlevée; la sueur, immédiatement recueillie, est versée dans la pipette de KATO que l'on place dans l'appareil.

GROUPE	Nbre de cas	Echelle de conductiv. S.D.	Sodium (mEq/1) S.D.	Potassium (mEq/1) S.D.	Chlore (mEq/1) S.D.
Mucoviscidoses					
8mois-16 9/12 ans	40	sup. à 100	104,4(±16,5)	16,5 (±8,1)	111,3(±16,7)
8 2/12 ans	I		102,6	8,9	90,2
Témoins (enfants					
5sem. - 1 an	43	32 (±9)	14,5 (±4,7)	11,2 (±3,4)	12,3 (±4,9)
1 à 10 ans	107	36 (±12)	19,5 (±8,1)	9,6 (±2,8)	15,3 (±8,1)
10 à 16 ans	17	49 (±23)	29,2 (±11,6)	8,5 (±2,4)	19,9 (±9,2)
Témoins (adultes)					
17 à 50 ans	63	63 (±26)	4,6(±21,5)	8,6 (±2,9)	29,7 (±17,7)

Tableau X : Moyenne entre échelle de lecture de conductivité de la sueur et des concentrations électrolytiques chez 191 individus (d'après SHWACHMAN (170) (simplifié).

On insère les fils d'or à chaque extrémité et on les approche l'un de l'autre jusqu'à ce qu'ils soient distants de 2 cm. On serre alors les bornes de conduction.

- le courant est branché et, lorsque la couleur verte de l'oeil électrique devient lumineuse, on tourne le bouton indicateur de conductivité jusqu'à ce que l'ouverture de l'oeil soit la plus grande possible. On repère alors la graduation que donne l'indicateur. Il faut insister sur le fait que la mesure donnée par l'indicateur de conductivité n'est pas celle de la concentration en chlore de sodium de la sueur, mais un reflet proportionnel à cette concentration(I), c'est pour cette raison que l'appareil a été étalonné en fonction de solutions de ClNa de titre connu. Exemple: à la graduation 70 de l'indicateur, correspond une solution de 70 mEq /1. de Cl Na.

Résultats : sont résumés dans le tableau X (le chlore, le sodium et le potassium ont été dosés par méthode chimique.)

(I) En fait, il s'agit de la mesure de la concentration globale des ions. Mais la conductivité de la sueur est largement dominée par Cl, Na, et K. Les autres ions étant négligeables.

Avantages :

- méthode simple
- peu couteuse
- requérant moins de temps que le dosage chimique

Inconvénients :

- impossibilité d'obtenir des échantillons adéquats pour les nourrissons, spécialement au dessous de 5-6 mois
- la fidélité est inversement proportionnelle à la concentration saline.

FACTEURS ESSENTIELS D'INFLUENCE LA CONCENTRATION ELECTROLYTIQUE SUDORALE.

On peut les répartir en 3 groupes : physiologiques, pathologiques, techniques.

A - Facteurs physiologiques

Ils se subdivisent en 2 catégories :

- intrinsèques, ne dépendant que de l'individu et de son évolution
- extrinsèques où viennent se greffer des interférences exogènes

1°) Facteurs intrinsèques

a) Age

L'âge est une cause non négligeable d'influence et l'on peut constater les variations concernant volume et concentration électrolytique.

. Le volume de sueur

LOBECK et MAC SHERRY (127) en 1967, ont noté que la quantité de sueur récoltée, dans une épreuve donnée, décroissait doucement chez les nourrissons. Cette décroissance se prolongeait dans l'enfance pour remonter assez brutalement de la puberté à l'âge adulte. Cette constatation s'applique aussi bien aux sujets atteints de mucoviscidose qu'aux témoins.

SHWACHMAN H. (172) en 1967 apporte plus de précision. Il a relevé une augmentation du volume de sueur jusqu'à l'âge de 11 mois; une décroissance jusqu'à 3 ans puis une stabilisation jusqu'à 6 ans; enfin, une réélévation progressive et plus accentuée à partir de la puberté.

Quoi qu'il en soit, une décroissance du volume sudoral a été constatée dans l'enfance.

. La concentration électrolytique sudorale (sujets bien portants)

Le chlore et le sodium, d'une part, le potassium d'autre part, n'ont pas la même variation. On peut grossièrement avancer que chlore et sodium augmentent avec l'âge, alors que le potassium décroît lentement (170-172). Ce sont surtout ces 2 premiers ions qui seront considérés ici.

Cette augmentation est admise par la plupart des auteurs (mais non par tous (68-200); des variations sont cependant observées dans l'enfance et l'âge adulte.

En 1960, ANDERSON C. M et FREEMAN (2) en Australie, entreprenant une étude sur un échantillon de 600 individus, ont constaté :

- une augmentation discrète et progressive du Cl et du Na sudoraux dès le 2e âge.
- cet accroissement s'accentue brusquement à la puberté, pour se stabiliser à l'âge adulte.

Ces résultats seront retrouvés par KARLISH et TARNOKY (109) en 1961; LIEBERMAN et coll. (123) en 1963; LOBECK C.C et HUEBNER D. (125), avec une méthode de stimulation différente (I).

Ils soulignent cependant la faiblesse des concentrations jusqu'à l'âge d'un an.

SCHWACHMAN D. et ANTONOWICZ (171) , en 1961, ont observé que les nouveaux-nés de 4 jours de vie ont un taux électrolytique plus élevé que les nourrissons et les enfants. Ce taux diminue ensuite pour remonter lentement vers l'âge de 2 ans (172).

Par contre, HSIA D. Y, qui cite ELIAN (1961), tout en retrouvant les hautes valeurs de la période néo-natale, constate une diminution qui se prolonge jusqu'à l'âge de 10 ans.

Quant à LEVIN S. (121) en 1966, il observe une courbe ascendante dont le sommet est atteint vers l'âge de 6 ans, puis cette courbe s'infléchit pour atteindre un minimum à l'âge de 14 ans.

Les résultats sont donnés dans les tableaux XI et XII

(I) ANDERSON et FREEMAN utilisaient le chlorure de métacholine par voie sous cutanée LOBECK et HUEBNER, l'iontophorèse de la pilocarpine de même que LIEBERMAN, SCHWACHMAN et LEVIN

AUTEURS	ANNEE	NOMBRE	AGE	Cl (mEq/l.)			Na (mEq/l.)			K (mEq/l.)		
				M	DS	E	M	DS	E	M	DS	E
ARLISH A.J. et ARNOKY.	1961		Nouveau-nés	17								
			Enfants 1 à 14 ans	32		3 - 62						
			Adultes 15 - 79 ans	49		12 - 90						
IEBERMAN J. et KELLOG	1963		Enfants < 5 ans	19	± 7							
			16 à 19 ans	23	± 3							
			Adultes	27	± 12							
HWACHMAN H	1961	—	1 à 4 jours			31 - 43			30 - 46			13 - 14
		64	2 à 11 mois	15,9	± 8,2		17,2	± 6,9		12,4	± 3,7	
		66	1 à 9 ans	13,5	± 5,5		16,8	± 6,6		9,8	± 2,6	
		43	10 à 16 ans	[illegible]	± 3,9		[illegible]	± 14,7		9,7	± 3,1	
		66	17 à 55 ans	30	± 16,8		43	± 20,5		8,8	± 3,3	
HSIA (qui cite ELIAN et coll.)	1966		Néonatale		31 - 43				34 - 46			
			2 m à 10 ans	17		14						
			Adultes		18 - 46				20 - 50			
LEVINS	1966	77	2 mois à 2 ans	14,9	± 4,2	6 - 28,4						
		112	3 à 8 ans	17,3	± 5,2	6,8 - 31,4						
		95	11 à 14 ans	15,4	± 5,6	5,7 - 29,6						
TAC KENDRICK			< 15 ans			22 - 27						
			15 à 19 ans			46						

Tableau XI : Concentration en chlore, sodium et potassium dans la sueur de sujets sains, selon l'âge et selon quelques auteurs.

AUTEURS	ANNEE	Période néo-nat.	EVOLUTION DES CONCENTRATIONS EN Cl ET Na SUDORALES						
			5m à 1 an	1 à 5 ans	5 à 10 ans	10 à 15 ans	10 à 14 ans	4 à 20 ans	Adultes
ANDERSON & FREEMAN	1960	-	croît doucement	id	id	id	id	augmente ++	variabilité
LOBECK & HUEBNER	1963	-	basse					augmente	variabilité
SHWACHMAN	1961	élevée	décroît	id	id	id	augmente	id	variabilité
ELIAN(cité par HSIA)	1961	élevée	décroît	id	id	id	augmente	id	variabilité
LEVIN	1966	-	augmente	id	id	décroît	id	augmente	variabilité
LIEBERMAN	1963	-	croît doucement	id	id	id	id	id ++	variabilité
MAC KENDRICK		-	croît doucement	id	id	id	id	id ++	variabilité

Tableau XII Evolution de la concentration en chlore et en sodium de la sueur, de la naissance à l'age adulte, selon quelques auteurs.

Parmi les sujets atteints de mucoviscidose, l'augmentation des électrolytes avec l'âge est beaucoup moins nette (170-172), dans cette étude on peut noter :

- une plus grande variabilité des électrolytes à tous les âges (l'électrolyte le plus stable étant le potassium).

- la prépondérance des sujets masculins après l'âge d'un an (la mortalité féminine étant plus grande). Ainsi, sur une statistique de 6 années, comportant 920 malades, SHWACHMAN a rapporté que 65% des survivants au delà de 17 ans étaient de sexe masculin.

- les collatéraux de sujets souffrant de fibrose kystique ont des résultats comparables à ceux des sujets sains (2-125-170-172) (un chapitre spécial sera d'ailleurs consacré aux hétérozygotes).

b) Sexe

Pendant la durée de l'enfance, il n'y a pas de différence, tant concernant le volume sudoral que la concentration électrolytique, entre les deux sexes.

Une différence dans le volume sudoral se discerne à partir de l'âge de 7 ans (172), où les garçons paraissent transpirer plus que les filles; cette discrimination s'accroît pendant l'adolescence et l'âge adulte (123-127).

Pour la concentration électrolytique sudorale, LOBECK et HUEBNER (125), de même que LEVIN S. (121), n'ont pas remarqué de différences entre les sexes, jusqu'à l'âge de 20 ans. Après cet âge, il s'établit un léger déséquilibre : les taux de sodium sont supérieurs chez l'homme; inversement, le potassium demeure stable dans les deux sexes jusqu'à l'âge adulte (environ 11 mEq). A ce moment, les hommes ont un taux de potassium plus bas que celui des femmes (environ 7 mEq), qui semblent conserver les concentrations de l'enfance.

LIEBERMAN J. et coll. (123), constatent une concentration en chlore supérieure chez individus de sexe féminin.

Cependant, en 1967, sur une vaste étude, SHWACHMAN (172), ne discerne aucune différence statistique significative concernant les concentrations électrolytiques sudorales entre les deux sexes. Même constatation pour TOIVONEN S. (200), PETERSON (151) et MIGUERES et coll. (141).

Chez les mucoviscidosiques, ce phénomène existe, mais est beaucoup moins marqué (172).

Les courbes des collatéraux sont superposables à celles des sujets témoins (2-121-125-127-172).

La disparité des résultats peut s'expliquer : soit par un échantillonnage des tests insuffisant, soit par un défaut de technique, soit par la méconnaissance de certains paramètres que nous reverrons.

. Variabilité individuelle du test de la sueur à l'âge adulte.

Si la concentration ionique sudorale est relativement stable chez l'enfant (en admettant que la technique soit très rigoureuse), il n'en est pas de même chez l'adulte, quel qu'en soit le sexe.

De nombreux auteurs se sont penchés sur ce problème :

- 1951 LOCKE et coll. (128), ont constaté ce phénomène, en perfectionnant leur technique.

- 1960, ANDERSON et FREEMAN (2), avec la même induction (métacholine), chez 4 individus bien portants, ont réalisé 4 tests de novembre à février. Ils ont pu constater des variations considérables (cf. tableau XII), 2 tests étant pratiqués à la chaleur humide, les 2 autres à la chaleur sèche.

- 1962, MAC KENDRICK (129), a retrouvé ces mêmes variations individuelles et noté, en outre, que la limite supérieure des taux d'électrolytes des sujets sains et la limite inférieure de ceux des sujets atteints de mucoviscidose, étaient beaucoup moins bien tranchées que dans l'enfance.

- SIEGENTHALER 1963 (182); F. de CLERQ et coll. (40) 1964, ont également estimé des variations importantes et conclu qu'un seul test est insuffisant pour se faire une opinion.

Observations partagées par COATES E.O et coll. (41) 1963; SHAPPI et coll. (161) 1964 HSIA D.Y (97) 1966.

- MIGUERES J. (141) et coll. en 1967, après une revue de la littérature, ont rapporté une dispersion considérable des valeurs, et une impossibilité de fixer un seuil pathologique : en effet, si chez l'enfant, un seuil de 60 mEq/l pour le chlore et de 70 mEq/l pour le sodium, est admis (169), chez l'adulte, celui-ci varie dans des proportions assez larges selon les auteurs.

Cependant PETERSON E.M (151), sur un total de 313 tests, constate une variation individuelle inférieure à 10 mEq cl/l.

Quelques seuils sont illustrés dans le tableau XIII.

Un résumé de quelques variations individuelles est donné dans le tableau XIV : chaque auteur ayant pris soin de conserver la même méthode et la même région de stimulation, afin de ne pas fausser les mesure.

La concentration des ions est parfois considérablement élevée (puisque l'on a pu voir des chiffres allant jusqu'à 140 mEq/l. De même, sur une population prise au hasard, il a été relevé , chez 10% des sujets des valeurs supérieures à 80 mEq/l(183)

Cependant SHWACHMAN ,cité par DI SANT'AGNESE 1967 (59), estime que des valeurs supérieures à 80 mEq/l sont rares.

AUTEURS	ANNEE	SEUIL Cl (mEq/l.)	SEUIL Na (mEq/l.)
DI SANT'AGNESE	1959	sup. à 50	
SHWACHMAN H.	1962	sup. à 60	sup. à 70
BERNAND E. et coll.	1962	50	
BERNARD E. et coll.	1967	60	
KARLISH et TARNOKY	1963	sup. à 70 (adolescents sup. à 80 (adultes)	
CABANEL et coll.	1966	sup. à 70	compris entre 70 & 80
KALBERMATTEN	1968	sup. à 70-80	sup. à 80-90
SPROUL (cité par BERNARD E.)		80	
BERNARD R.	1965	sup. à 90	
MANDE et coll.	1968	sup. à 100 (douteux entre 50 et 90)	sup. à 100 (douteux entre 50 et 90)

Tableau XIII : Evolution des seuils de concentration sudorale en Cl et Na, en fonctio des auteurs.

AUTEURS	ANNEE	SUJETS	AGE	Nbre Tests	Cl sudoral (mEq/l.)		Na sudoral (mEq/l.)	
					Taux le + élevé	Taux le + bas	Taux le + élevé	Taux le + bas
MAC KENDRICK	1962	A	35	6			42	28
		B	26	4			58	39
		C	29	4			62	39
		D						
LOCKE et coll.	1951	I	-	-	54	6		
ANDERSON et FREEMAN	1960	I	-	4			77	32
		I	-	4			77	44
		I	-	4			90	31
		I	-	4			79	25
LIEBERMAN et coll.	1963		20	2	18	12		
			10	2	15	13,7		
			32	2	28,9	21,4		
			50	2	63,2	57,4		
			36	2	56,7	44,6		
			20	2	63,6	50,9		
COATES E.O.	1966	I	18	4	96	40		
BRUN J. et coll.	1966	I	20	2	96	45		

Tableau XIV : Variations du chlore et du sodium sudoraux, en fonction de la répétition des tests, selon quelques auteurs.

. Ethnie

KUNO, en 1956, cité par LEVIN, décrivait des différences parmi les Japonais, Chinois, Siamois et Philippins.

En 1962, BABSON R. et YOUNG W.C. (10), établissent une corrélation entre l'augmentation de résistivité de la peau et la concentration électrolytique de la sueur. Il semble qu'ils aient pu observer une différence appréciable entre races caucasienne et négroïde.

LEVIN S. et coll. 1966 (121), sur une population de 400 enfants israéliens, comprenant 4 groupes ethniques, ont observé que la moyenne du chlore sudoral est plus basse chez les enfants Ashkenazies que celle des autres groupes (cf. Tableau XV). Même constatation pour les enfants de souche européenne.

GROUPE ETHNIQUE	Nombre de sujets	CHLORE SUDORAL (mEq/1.)		
		Moyenne	D. S	Extrêmes
Ashkenazies	100	14, 7	± 5, 9	5, 8 - 29, 8
Yemenites	100	15, 8	± 5, 3	5, 3 - 29, 4
Afrique du Nord	100	16, 2	± 5, 6	6 - 32, 4
Irak	100	16, 5	± 6, 8	5, 4 - 32, 4

Tableau XV : Groupe ethnique et concentration en chlore de la sueur (LEVIN (121) (chez des enfants).

La pigmentation joue-t-elle un rôle ? Les nouveaux-nés, Noirs et Blancs ont la même concentration; ce n'est que plus tardivement que la différence apparaît (121).

CHANDRA, aux Indes, en 1967 (36) note également ces variations avec la race.

Cependant, en 1967, après avoir passé en revue la littérature, DI SANT' AGNESE (59) cite les auteurs suivants : KULCZICKI L. (1964) a entrepris une étude des concentrations électrolytiques chez les Noirs et KOMI N. chez les Japonais (1966). De ces études, et selon les techniques utilisées, il ne semble pas s'établir de différence.

. Cycle génital de la femme

Une étude relativement récente , entreprise par LIEBERMAN J. (124), sur un échantillon de 57 femmes bien portantes, dont 7 ménopausées, donne les résultats suivants :

- chez 50% des femmes non ménopausées et , en particulier 18 d'entre elles, la concentration électrolytique semblait varier avec la séquence hormonale : augmentation pendant la 2ème moitié du cycle (pic pré-menstruel). Mais 3 à 5 jours avant la menstruation survient une chute. L'accroissement de cette concentration semble être parallèle à la secrétion de progestérone ovarienne et la chute, à la diminution de cette secrétion, précédant les règles.

- chez 13 femmes, l'augmentation saline sudorale s'est manifestée au moment de l'ovulation (pic ovulatoire).

- 3 femmes ont montré une courbe biphasique, à la fois ovulatoire et pré-menstruelle.

Selon l'auteur, le mécanisme de ces "pics" sudoraux serait le suivant :

Les hormones ovariennes ont une action reconnue sur la rétention hydrosodée et il est probable que l'augmentation des électrolytes sudoraux au cours du cycle soit en rapport avec cette rétention, d'autant plus que l'administration d'un diurétique thiazidique provoque une diminution des electrolytes sudoraux, parallèlement à la chute de poids.

Les diurétiques thiazidiques ne semblent pas avoir d'action directe sur les glandes sudoripares car l'injection de chlorothiazide sur l'avant bras a entraîné, au contraire, une augmentation de l'élimination du chlore sudoral. (KALAYCI et GIBBS (1961), cités par l'auteur).

L'action de la progestérone s'expliquerait comme étant antagoniste de celle de l'aldostérone au niveau du tube rénal, et s'étendrait à la glande sudoripare.

En effet, LANDAU et coll. en 1965 (cités par l'auteur), ont démontré que l'injection de progestérone à un insuffisant surrénalien, provoquait une augmentation du sodium urinaire (mais non du potassium). La progestérone perdait cet effet lorsqu'elle était administrée de façon discontinue et après aldostérone.

En 1951, LOCKE et coll. (128), ont également rapporté cette action de la progestérone (mais celle-ci était très modérée sur la concentration du chlore).

. <u>Lieu de prélèvement sudoral</u>

La considération de ce fait peut avoir quelque importance dans l'interprétation des résultats.

Déjà, en 1911, KITTSTEINER, puis ADOLPH en 1923, CHARTRON en 1933, MICKELSON et KEYS en 1943 (cités par JOHNSON P.E - 105) et LOBITZ. OSTENBERG (cités par CABANEL et coll. (31), en 1947, avaient relevé une variation de la concentration ionique sudorale dans différentes régions du corps.

En 1960, KULCZICKI L.L et coll. (113 bis), sur 3036 test, en utilisant la méthode

colorimétrique des empreintes digitales de la plaque d'agaragar, ont déploré 85 réactions faussement positives et ils ont admis que la paume de la main, comme la plante du pied, était une mauvaise région, la sueur y étant beaucoup plus concentrée que dans le reste du corps.

En 1961, SHWACHMAN et ANTONOWICZ (171) ont comparé le recueil sudoral entre la paume de la main et le dos. Nous reportons les résultats dans le tableau XVI (bien que l'échantillon soit restreint). La teneur électrolytique est beaucoup plus grande sur la paume de la main, aussi bien chez les enfants souffrant de fibrose kystique que chez les sujets témoins; elle est cependant plus marquée chez ces derniers; à l'inverse, le volume de sueur est plus important sur le dos que sur la main.

Au sein même de la main, il existe des différences. Ainsi FRIEDLANDER S. (71) 1969 et coll. rapportent des variations du sodium entre le centre de la paume , le pli métacarpien et les éminences thenar et hypothénar (la partie la plus adéquate serait le centre).

GROUPE	Nbre de Sujets	Région de Recueil	Poids de Sueur (g)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		cl (mEq/l)	
			Moyenne	Extrême	Moyenne	Extrême	Moyenne	Extrême	Moyenne	Extrême
Mucoviscidose	8	Dos	1,3614	0,7806-3,2389	94	76,9 - 116	12,8	7,2-24,9	95,3	76,9 - 106,4
		paume	0,2100	0,0460-2,4676	148,2	101,1 - 199	41,8	16,5 - 75,7	155,3	89,2 - 237
Témoins	15	Dos	0,9878	0,3759-2,0920	23,9	7,4 - 45,1	10,3	5,1 - 19,6	19,9	6,9 - 39,1
		paume	0,1759	0,0234-0,7175	91,3	18 - 250,2	38,6	9 - 13,1	72,9	18 - 233,8

Tableau XVI : Résultat du poids de sueur, de la concentration en sodium, potassium et chlore, après recueil sur la paume de la main et le dos d'enfants témoins et atteints de mucoviscidose (SHWACHMAN (171) (la collection a été effectuée à l'aide d'u sac en plastique).

En 1962, SHWACHMAN (169) a relevé jusqu'à 587 mEq/l., chez un enfant souffrant de fibrose kystique.

En 1966, GORDON et CAGE (81), se rallient à cette même constatation : les stimulations des paumes de mains et plantes de pieds sont largement conditionnées par l'état mental et les interférences émotionnelles des individus. Cependant, HEYNINGEN et WEINER, en 1952 (cités par CABANEL et coll. (31), ont retrouvé une concentration ionique supérieure au niveau du bras.

2°) Facteurs extrinsèques

. Influence du climat et de l'environnement

En 1943, LEE, MURRAY et coll., cités par JOHNSON (105), ont rapporté que la concentration ionique sudorale est plus élevée quand l'environnement est chaud et sec, plutôt que chaud et humide; SIBINCA M.S. constate l'effet inverse (178). Quant à ANDERSON et FREEMAN (2) - 1960, ils ne décèlent aucune influence imputable à l'atmosphère quelle qu'en soit la chaleur.

En 1962, BATSON H. et coll. (10), citant KUNO, estiment que le climat peut avoir une grande importance : ainsi, les Japonais des tropiques présentaient une sueur moins concentrée que les Japonais vivant au Nord du Japon. Constatation partagée par KAWAHATA.

. Température du corps et acclimatation

On peut souligner que les électrolytes sont influencés par la température cutanée, locale ou générale, et la température centrale du corps (quel qu'en soit le stimulus; activité physique, fièvre, vêtements etc...) phénomène déjà observé par LEHMAN et SZAKALL (cités par JOHNSON -105 1939), puis par ROBINSON et coll. (cités par LOBECK et HUEBNER -125 1950), par COATES et coll -1963 (41). Opinion partagée par GORDON R.J et CAGE G.W (81)-1966 qui, comme nous l'avons vu, considèrent la température du corps comme le principal stimulus de l'augmentation chloruro-sodée de la sueur.

Ainsi l'acclimatation , si on admet que sa caractéristique se résume en une diminution de la chaleur centrale et cutanée, produit une diminution de la concentration chloruro-sodée de la sueur : DILL et coll. (1933), TALBOTT et coll. (1933); DALY et coll. (1937); MEZINESCU (1937); DILL et coll. (1938); MICKELSEN et KEYS (1943) (cités par JOHNSON (105), REPESSE G. (156) -1958).

Si l'acclimatation n'est pas suivie d'une baisse de cette température, la diminution électrolytique n'est pas observée (JOHNSON -105)

. Influence du jour et des saisons

Des modifications journalières ont été rapportées par KOCH E. et coll. (cités par SIEGENTHALER P. -182). les valeurs les plus élevées s'enregistrant le matin : le Na Cl a tendance à baisser au cours de la journée; ce phénomène s'explique éventuellement par la variation nychthémérale de la secrétion de l'aldostérone (voir plus loin), qui modifie l'excrétion du sodium aussi bien dans les urines que dans la sueur (185).

L'influence des saisons a été soulignée par quelques auteurs et, en particulier, une augmentation électrolytique pendant la saison froide (53-128-161-182-183); SIEGENHALER et coll. ont ajouté que cette influence était surtout marquée chez les adultes jeunes (185).

SHAPPI en 1964 (161), a retrouvé, dans une population de 33 témoins une variation de 12,7 mEq/l. de sodium, selon que le test a été pratiqué l'été ou l'hiver.

MIGUERES et coll. (141), cependant, ne retrouvent pas ces variations, pas plus qu'ANDERSON et FREEMAN (2).

. Temps de collection

Il est très important de prendre en considération le temps de recueil de la sueur.

En 1963, effectuant une étude comparative de l'action de la métacholine et de celle de la pilocarpine, SIBINGA M.S et BARBERO G.J (180) ont réparti la période de collection, s'étalant sur une heure et demie, en plusieurs tranches, et ont ainsi obtenu les variations du débit sudoral et de la concentration en sodium : (le détail est donné dans le tableau XVII.

Après un pic initial, la concentration en sodium décroît progressivement.

En 1968, SCHWARTZ V. (166), signale ce même phénomène : les échantillons sudoraux de tous les adultes et de 31 des 43 enfants témoins, sont de concentration supérieure pendant les 5 premières minutes aux échantillons suivants. Par contre, ce fait n'est constaté que chez 3 enfants atteints de mucoviscidose sur 31; ces constatations rejoignent alors l'hypothèse d'un facteur de transport ionique, produit par la glande sudoripare des sujets sains (d'où un certain délai de réabsorbtion), mais non par celle des sujets malades.

			Métacholine I/D : périodes de collection					Ionophorèse de la Pilocarpine Périodes de collection.				
L	SUJETS	Nb	0-10	10-30	30-50	50-70	70-90	0-10	10-30	30-50	50-70	70-90
A	Enfants Mucoviscidosiques	11	135	106	86	71	64	112	107	96	90	83
	Enfants témoins	10	39	18	14	11	9	32	26	20	17	14
B	Enfants Mucoviscidosiques	11	27,7	36,9	23,2	15,9	11	27,7	31,7	26,7	23,7	19,6
	Enfants témoins	10	22,9	32,3	21,9	16	11,5	20,1	26,9	21,7	18,5	16,5

Tableau XVII : Variation en fonction du temps réparti en plusieurs périodes (d'après SCHWARTZ V. -166)

A : Moyenne des concentrations en sodium

B : Moyenne des volumes sudoraux

Chez 11 enfants atteints de mucoviscidose et 10 enfants témoins.

. Stimulation prolongée et répétée des glandes sudoripares

Cette méthode a permis à SIBINGA M.S et BARBERO G.J (178) en 1961, d'induire de hautes concentrations électrolytiques dans la sueur de sujets bien portants et porteurs de fibrose kystique : sur une population de 19 malades et 21 témoins, à l'aide d'une stimulation intense par le Mecholyl, ils ont pu obtenir une augmentation des électrolytes parallèlement à une chute de débit. Nous donnons les résultats dans le tableau XVIII.

Ce fait qui, selon les auteurs, semblerait imputable à une fatigue des glandes sudoripares, est retrouvé par LOBECK et HUEBNER -1962 (125), par TROUTMAN E.G (201) en 1964.

Cependant, en 1951, LOCKE et coll. ont observé le phénomène inverse en prenant le chlore comme ion témoin (128).

SUJETS	Nbre	Méthode	Concentration électrolytique de la sueur.		Débit sudoral	
			Augmentation Nombre	diminution Nombre	Augmentation Nombre	diminution Nombre
Témoins	21	Mécholyl	10	11	-	21
Mucoviscidosiques	19	Mécholyl	9	10	-	19

Tableau XVIII : Concentration ionique et débit sudoraux en fonction d'une stimulation intense et prolongée chez 21 mucoviscidosiques et 19 témoins.

. Influence du régime chloruro-sodé

En 1911, KITTSTEINER, puis HANCOK WHITEHOUSE et HALDANE (1929) et MAC CANCE (1939), avaient rapporté que la concentration saline sudorale variait directement avec l'ingestion de sel. Ces faits sont contestés par BERRY (1915), CUTHBERSON et GUTHRIE (1934) et JOHNSON (1944), qui cite tous ces auteurs (105).

Actuellement, beaucoup reconnaissent l'influence du sel ; un régime riche en Cl Na entraîne un accroissement de la concentration sudorale, et inversement, si le régime est pauvre (41-53-137-150-156-182-184).

Cependant GOCHBERG, (cité par REPESSE -156), après injection de sérum salé hypertonique, LEVIN S. (1966) (qui cite également OLIVER et WATSON 1964), concluent que le régime salé affecte peu les concentrations(pourtant, en 1962, OLIVER et WATSON avaient souligné que le chlore et le sodium de la sueur variaient proportionnellement avec les apports sodés et qu'ils étaient susceptibles d'atteindre, chez des enfants d'un certain âge, des chiffres voisins de ceux que l'on retrouve dans la mucoviscidose (Il est vrai que les résultats provenaient d'un échantillon très petit d'individus) (150).

La variation des concentrations en fonction des apports, chez les enfants atteint de mucoviscidose, est beaucoup plus faible, et une restriction en Cl Na influence peu la fuite électrolytique (41-48-53-156-182-184).

Le mécanisme de régulation de l'excrétion sodée sudorale est identique à celle du rein et fait intervenir l'aldostérone dont l'action paraît être normale dans les 2 groupes de sujets (voir plus loin).

. Action de certaines drogues et hormones

Nous avons décrit sommairement l'action pharmacodynamique des drogues stimulatrices et inhibitrices du système nerveux autonome.

COATES et coll. en 1963 (41), ont administré du propanthelinium (probanthine) à 4 sujets : (1 bronchitique chronique et 3 sujets témoins).
Ils ont noté une chute importante de la concentration ionique sudorale chez le bronchitique chronique, mais aucun résultat probant chez les témoins.
Ils ont conclu que les substances anti-cholinergiques pouvaient être suivies d'effet dans certaines circonstances.

D'autres expériences avec cette substance ne semblent pas avoir été rapportées et, dans l'état actuel des choses, étant donné la petitesse de l'échantillon , il est difficile d'apporter une explication cohérente.

L'ouabaïne, les cyanides, augmentent l'excrétion du sodium sudoral (par inhibition de réabsorbtion tubulaire - ULLRICH K.J -1967 (203).

L'administration de diurétiques thiazidiques entraîne une réduction du chlore sudoral (124) :

- chez l'homme, cette réduction se situe autour de 49% ± 18%
- chez la femme, cette réduction se situe autour de 37,5% ± 20%

Le mode d'action n'est pas connu, mais il sembe cependant qu'il ne soit pas direct sur la glande sudoripare (124). GLICK en 1959, puis WEBER et GAUTIER (1961) (cités par LOBECK et coll. 126), avaient remarqué cette même action d'un chlorothiazide en traitant des enfants atteints de diabète insipide.

L'aldostérone , comme nous le verrons plus loin, diminue l'excrétion sodée, le débit sudoral très discrètement et augmente celle du potassium (parallèlement à celle du rein). Cet effet est moindre chez les sujets atteints de mucoviscidose (164).

DI SANT'AGNESE et coll. (31) (1953), ont constaté une augmentation ionique chez 5 témoins après la prise de Terramycine. D'autres observations analogues ne semblent pas avoir été rapportées, ni soulignées.

. Composition ionique sudorale et ischémie

KUNO en 1934, avait décrit la chute du débit sudoral consécutive à l'ischémie artérielle.

VAN HEYNIGEN et WEINER (1952) (205), ont choisi 6 sujets (échantillon très petit) et ont pratiqué une occlusion intermittente des vaisseaux du bras. Ils ont apporté les résultats suivants :

- diminution du débit sudoral ; diminution plus modérée du chlore. Mais si l'on prolonge cette ischémie, la concentration augmente brusquement pour atteindre des niveaux supérieurs à ceux du bras témoin.

- les fluctuations du chlore ne pouvaient varier en fonction de la température cutanée étant donné qu'elles survenaient de même manière quelle que soit la température du bras ischémié.

- enfin, ces effets pouvaient se prolonger jusqu'à une heure et demie après arrêt de l'ischémie.

Les auteurs avaient conclu à une atteinte de l'activité secrétoire glandulaire elle-même, entraînant un "détournement du chlore".

. Influence des difficultés techniques

Nous avons déjà exposé les principales techniques et souligné que les erreurs se résumaient souvent à une estimation faussement positive des électrolytes sudoraux. Plus les manipulations sont nombreuses et complexes , plus les risques d'erreur augmentent.

- Contamination : mains de l'opérateur, compresse, sang au point d'injection (lors de l'administration I/D ou S/C d'un parasympathomimétique), phlyctènes rompues (ionophorèse de la pilocarpine), mauvaise préparation de la région cutanée à stimuler, verrerie insuffisamment nettoyée etc...)

- Evaporation : Mauvaise étanchéité du système plastique (ou caoutchouc) plus adhésif recouvrant la compresse, isolement plus ou moins rapide de la compresse au moment de la pesée; degré hygrométrique de l'air ambiant.

- Echantillon de sueur : minimum requis; méthode de dosage selon la quantité obtenue.

- Type de stimulation : la chaleur, l'administration S/C ou I/D d'un parasympathomimétique, entraînent un débit et une concentration ionique supérieurs à ceux induits par l'ionophorèse de la pilocarpine (en fait chaque technicien est maître de sa méthode et interprète les résultats en fonction de sa technique).

- Mauvais étalonnage : des électromètres, pour les méthodes utilisant les électrodes.

- Appréciation : mauvaise appréciation à la lecture des électromètres; à la lecture des échelles colorées.

- Calculs : erreurs dans la proportion et la quantité des réactifs et dans le calcul des dosages.

- les réactions faussement négatives sont plus rarement rapportées (193) elles sont dûes , vraisemblablement, à une dilution intempestive de la sueur ou à un reflux du liquide, lorsqu'il s'agit d'un parasympathomimétique ou de la méconnaissance d'un autre facteur... (ingestion importante d'eau, par exemple. -105)

3°) Concentration électrolytique sudorale en fonction du débit

La plupart des facteurs que nous avons exposés comme susceptibles d'interférer dans le mécanisme d'excrétion sudorale, peuvent se résumer en une seule rubrique : la variation électrolytique en fonction du débit.Celle-ci varie diversement selon qu'il s'agit du chlore, du sodium ou du potassium (I). L'excrétion chloruro-sodique semble augmenter proportionnellement avec le débit, et inversement pour le potassium. De nombreuses études ont tenté de démontrer cette corrélation (32-59-61-65-81-88-105-125-127-128-156-164-169-179-180-196). Certains , cependant, ne semblent pas l'avoir retrouvée (47bis-105).

a) Variation du chlore et du sodium

KITTSTEINER (1911 et 1913); DILL , HALE et EDWARDS (1938); JOHNSON, PITTS et CONZOLAZIO (1944), qui citent ces auteurs (105); puis LOCKE, TALBOT et coll. (1951 (128), ont déjà souligné l'augmentation parallèlement à celle du débit sudoral.

- 1961, SIBINGA M.S et BARBERO G.J (179), insistent sur cette relation chez le sujet normal, mais ne la retrouvent pas chez les malades souffrant de mucoviscidose, fait qu'ils semblent démentir en 1963 (180). LOBECK et HUEBNER (125), l'écartent chez les enfants après une expérimentation rigoureuse portant sur 197 patients.

- 1963, GIBSON et DI SANT'AGNESE (76), par une étude portant sur 29 sujets, retrouvent , après un pic initial, une diminution électrolytique en fonction de la réduction du débit chez 27 d'entre eux et établissent une relation linéaire entre cette concentration et le débit, constatation partagée par SIBINGA M.S et BARBERO G.j (180).

(I) Les autres ions semblent avoir une moindre importance : le magnésium est inversement proportionnel au débit (127), de même que le calcium et l'acide lactique (65).

- 1966, CAGE et DOBSON (32); DOBSON et CAGE (61), par stimulation entretenue, confirment cette relation linéaire en détaillant quelque peu ce phénomène : celle-ci ne devient linéaire qu'à partir d'un certain seuil, correspondant à la saturation de la capacité de transfert tubulaire pour le sodium (comme nous l'avons vu). Ils rapportent en outre que l'excrétion sodée peut varier de 20 à 100 mEq/l chez l'adulte sa (limites qui ne sont pas en accord avec celles de REPESSE G. (1958-156), puisqu'il admet 50 mEq/l. pour le sodium et 60-80 mEq/l. pour le chlore comme frontières supérieures, ni avec celles de SHWAChMAN (71) qui affirme que des concentrations de chlor au delà de 80 mEq/l sont rarement relevées).

Chez l'enfant, le seuil de 60 mEq/l de sodium (32-129) et celui de 60 mEq/l de chlore (27), sont très rarement atteints, ce fait est dû, semble-t-il , à un débit insuffisant. Mais, à débit équivalent, la concentration en sodium est égale à celle des adultes. Chez ces derniers, au nombre de 16, ils ont pu relever 14 fois des chiffres supérieurs à 70 mEq/l pour le sodium; chez les enfants, par contre, ils n'on pu obtenir de tels niveaux. Il découle de ces observations que lorsque des concentrations importantes sont retrouvées chez des adultes, voire chez des enfants, il import de les rapporter au débit.

EMMERICH .M.M et coll. (65), par micro-ponction, ont confirmé cette relation (1968).

b) Variation du potassium

L'excrétion du potassium varie dans le même sens que celle du chlore, linéairement, lorsque, de modéré, le débit s'élève de façon importante (CAGE et DOBSON 32

Au contraire, selon EMMERICH et coll. (64-65); LOBECK et MAC SHERRY (cités par DI SANT'AGNESE - 59), le potassium varie en fonction inverse du débit.

c) Il semble, cependant, qu'à bas débit, la concentration électrolytique sudorale soit indépendante de celui-ci (GRAND et coll. 83) qui citent également LOBECK et MAC SHERRY). Les variations de concentrations électrolytiques en fonction d'un régime hyposodé ou de l'administration d'aldostérone (voir plus loin), semblent également évoluer indépendamment du débit (GRAND, DI SANT'AGNESE et coll. 1967 (83). (voir tableau 19).

AUTEURS	SUJETS	SEXE	AGE	DEBIT SUDORAL (ml/mn) EXTREMES	CONCENTRATION en SODI (mEq/l.) EXTREMES
DOBSON R.L I967 (6I)	A	M	adulte	3,4 - I7,I	53 - II8
	B	M	"	3,I - II,6	29 - II8
	C	M	"	I,8 - 7,I	24 - 90
	D	M	"	6,7 - 65,6	43 - III
	E	M	"	5,9 - 63,5	I2 - I04
	F	M	"	7,2 - 45,I	I9 - 85
	G	M	"	I,7 - I7,9	I0 - 9I
	H	M	"	3,5 - 32,9	2I - I07
	B.K	F	adulte	5,6 - I4,2	I0,5 - 54,3
	K.P	F	"	0,5 - 7,4	I0,6 - 8I,4
	R.I	F	"	4,2 - I0,2	24,I - 52,5
	M.T	F	"	I,5 - I3,3	8,9 - 79,2
	F.M	F	"	3,2 - 22,4	25,4 - 88,I
	J.SM	F	"	I - I2	II,3 - 85,I
	C.B	F	"	2,6 - I6,4	I8,7 - 62,I
	J.S	F	"	2,3 - I8,3	I7,9 - 66,5
	J.F	F	"	3,3 - II,2	37,8 - 90,4
	C.H	F	"	3,I - I8,7	I7,8 - 99,5
	A	?	enfant	0,8 - 6	8 - 33
	B	?	"	I,8 - I0,6	8 - 57
	C	?	"	I - I6	I0 - 31
	D	?	"	2,5 - 8,5	7 - 35
CAGE, DOBSON et Coll. (32) I966	-	-	adulte	?	20 - I00

Tableau 19 : Variation de la concentration en sodium en fonction du débit d'excrétion de la sueur, chez les adultes des deux sexes et l'enfant.

B. Facteurs pathologiques.

On a constaté que le test de la sueur se trouvait parfois perturbé dans certaines catégories de maladies.

a) Etats pathologiques aigus divers.

Certains états pathologiques aigus (en dehors de toute atteinte surrénalienne) peuvent modifier la concentration électrolytique sudorale (REPESSE G. - 156). D'autre part, nous avons insisté sur l'influence qu'avait la température du corps, d'où la mise en garde de la pratique d'un "sweat test" au moment d'un accès thermique. (BRETON A. et coll. 26).

TOIVONEN (200) explique la disparité des résultats recueillis dans la littérature, par le fait que les témoins (dans un but de commodité), sont recrutés dans les hôpitaux et que l'on ne considére pas assez l'impact que peut avoir la maladie d'hospitalisation sur les concentrations.

Cependant, LEVIN S. et coll. 1966 (121), sur la base de 1500 tests pratiqués en Israël, pendant 2 ans, ne semblent pas déceler cette influence morbide (tant en pathologie respiratoire que gastro-intestinale).

b) Endocrinopathies

1°) Mucoviscidose et surrénale

On retrouve dans l'insuffisance surrénalienne de très hautes concentrations en chlore et en sodium, tant dans l'excrétion urinaire que dans la sueur, les premières observations semblent rapportées par CONN J.W 1949 (45) : après stimulation calorique humide de la totalité du corps pendant 2 heures et après administration de A.C.T.H. et de D.O.C.A., ces hautes concentrations ont diminué de façon importante, de même que celles de l'excrétion urinaire. L'aldostérone intervient dans la régulation sudorale (184).

LOCKE et TALBOT 1951 (128), tout en confirmant ces observations, ont constaté que, dans la maladie d'Addison, les variations de l'excrétion chlorurée sudorale, quelque soit l'apport salin, sont statistiquement peu significatives.

Nous donnons 2 résultats dans le tableau XX.

AUTEURS	ANNEE	Nbre de cas	SODIUM (mEq/L.)		CHLORE (mEq/L.)	
			Moyenne	Extrême	Moyenne	Extrême
CONN J.W (45)	1949	6		85 - 110		80 - 120
FANCONI A.(66)	1961		115		87,4	

Tableau XX : Concentrations en chlore et en sodium de la sueur chez quelques sujets atteints de la maladie d'Addison.

En 1953, après la découverte du "sweat test", se posait le problème de l'intégrité du fonctionnement de la surrénale chez les mucoviscidosiques, étant donné la similitude d'excrétion ionique sudorale entre ces deux maladies.

L'administration de stéroïdes surrénaliens : D.O.C.A. (45-128-141) ; de 9 alpha fluoro-hydrocortisone (53-150-183) et surtout d'aldostérone (48-83-137-182-183-184-185-195), entraîne une chute importante du chlore et du sodium tant urinaire que sudoral chez les individus bien portants. Par contre, chez les sujets souffrant de mucoviscidose, cette chute est peu importante, voire nulle dans quelques cas (SIEGENTHALER et coll. 1965 185) cette spécificité avait été observée initialement par DI SANT'AGNESE (53).

La réabsorbtion rénale du sodium est normale, semble-t-il : observation rapportée par DI SANT'AGNESE, alors qu'il expérimentait sur des enfants mucovisicidosiques, souffrant de déshydratation aigue (55).

Le régime hyposodé entraîne une hyperaldostéronurie dans les deux catégories de sujets (184-185).

Les inhibiteurs de l'aldostérone, qu'ils soient antagonistes (spirolactone), ou inhibiteurs sélectifs de sa synthèse tels certains héparinoïdes (RoI. 8307) (182), entraînent, malgré un régime hyposodé, la réapparition de l'excrétion sudorale et urinaire chez tous les sujets (182-184). STOLL (195), précise que l'action de l'aldostérone débute seulement dans un délai de 24 à 48 heures (alors que la réponse urinaire s'effectue après 6 à 8 heures).

Une étude approfondie a été entreprise par GRAND R.J, DI SANT'AGNESE P.A, THALAMO R.C et coll. (83) (1967). Ils ont soumis 13 sujets bien portants (8 adultes 5 enfants) et 15 mucoviscidosiques (4 adultes et 11 enfants) à un régime désodé, joint à

l'administration d'aldostérone par voie intra-musculaire. Au bout de 7 jours de ce traitement , ils ont ajouté une spirolactone. Ils ont observé alors, parmi les sujets bien portants d'abord :

I - adultes témoins :

- une chute urinaire du sodium dans les premières 24 heures du traitement.
- une diurèse potassique précoce,
- une variation urinaire du chlore parallèle à celle du sodium ainsi que le rapport sodium/potassium.
- chez tous ces adultes, une chute de la concentration en sodium de la sueur, dans les 48 heures du traitement. Cette concentration décroît pendant l'administration continue d'aldostérone pour atteindre un minimum .

Par contre, lorsque cette administration est discontinue, la concentration s'élève.

- on retrouve dans la sueur les variations parallèles du chlore et du sodium, ainsi que celles du rapport Na/K.
- la moitié des patients a subi une augmentation de poids, celui de l'autre moitié demeurant inchangé.
- les électrolytes plasmatiques n'ont montré aucune variation.

2 - Enfants témoins :

Les résultats ont été similaires, mais la période de latence de l'apparition des phénomènes s'est révélée plus importante que chez les adultes (de même que la phase de normalisation après traitement).

- chez tous les enfants il a été constaté une prise de poids dont le rétablissement s'est opéré lentement.
- à l'inverse des adultes, il a été noté une variation significative des électrolytes plasmatiques.
- très peu de variation du débit (si ce n'est une tendance à la diminution de celui-ci avec celle du sodium).

De cette étude, il découle que des caractéristiques différentielles existent entre les réponses sudoripares et rénales. En effet, par rapport au rein, la glande sudoripare :

- obéit à la stimulation aldostéronique après une période de latence plus grande.
- excrète une sueur dont la concentration électrolytique , pendant toute la durée de l'expérience, se trouve bien au-dessous des valeurs de référence (ce qui n'est pas vrai pour le rein où s'effectue une fuite urinaire d'électrolytes).

- élève progressivement les jours après traitement, sans excéder (ou rarement) les valeurs initiales (à l'inverse du rein).

En outre, chez les enfants, la réponse rénale est différente de celle des adultes : (chute initiale du sodium, peu importante, rebond électrolytique modeste apres traitement , augmentation de poids, fuite urinaire chloruro-sodée pratiquement absente).

Parmi les mucoviscidosiques

La reponse rénale est identique à celle des sujets témoins, en tenant compte de l'âge.

I - Enfants (régime hyposodé strict)

- diminution peu marquée mais certaine, du sodium sudoral, parallèlement à celle de l'urée. Un niveau minimum [illegible] vers le 3ème jour. Cependant, alors que l'excrétion sodée urinaire restait basse, celle de la sueur remontait aux niveaux initiaux. Le chlore et le rapport Na/K variaient parallèlement au sodium (la concentration sudorale en potassium étant inverse de celle du sodium).

L'administration intra-musculaire d'aldostérone montrait une réponse plus constante que chez les adultes mucoviscidosiques (ou considérés comme tels).

2 - Adultes : les résultats se sont montrés différents de ceux des enfants:

- pas de diminution du sodium sudoral dans les premières 48 heures. Une baisse légère et irrégulière survenait plus tardivement. Chlore et sodium avaient même concentration. Inversement, le potassium augmentait notablement chez tous les sujets et ce, seulement à partir du 3e jour pour atteindre un maximum vers le 5e et 6e jour, puis décroissait après arrêt du traitement.

- chez tous les sujets , adultes et enfants, les variations ioniques semblent indépendantes du débit, qui ne montre pas de modifications significatives.

Récemment SYMOPOULOS A.M, DI SANT'AGNESE P.A et coll. 1970 (186) ont constaté un hyperaldostéronisme chez les sujets souffrant de mucoviscidose. Mais la réponse conforme du rein et des glandes sudoripares à l'aldostérone, a orienté vers une adaptation permanente de ces sujets, consécutive à de fréquentes pertes de sel dans la transpiration, d'où cet hyperaldostéronisme secondaire.

Une telle caractéristique ne pouvait se concevoir sans application pratique, et beaucoup d'auteurs utilisèrent ce principe pour différencier "mucoviscidose" et "syndromes mucoviscidosiques" (cf. [illegible] XXI).

AUTEURS	ANNEE	SUJETS TESTES	Nbre	TYPE DE STIMULATION	TEMPS DE TRAITEMENT (Jours)	SODIUM (mEq/l.) CONCENTRATION (M) Initiale	Finale	↘ % (M)	CHLORE (mEq/l) CONCENTRATION (M) Initiale	Finale	↘ % (M)	POTASSIUM (mEq/l.) CONCENTRATION (M) Initiale	Finale	↗ % (M)
DI SANT'AGNESE (53)	1959	Ad. ♂ 39 ans parent MV	1	restriction Sodée	5	59	35	< 50	43	18	> 50	—	—	—
		Ad. ♂ 42 ans. " "	1	" "	5	20	21	—	36	19	≃ 50	—	—	—
		Ad ♂ 48 ans " "	1	" "	5	35	29	< 50	25	11	> 50	—	—	
BOUCHER. H. et Coll. (22)	1961	Temoins	30	D.O.C.A	—	—	—	—	—	—	[illegible]	—	—	—
		Mucoviscidosiques	—	D.O.C.A	—	—	—	—	AUCUNE INFLUENCE					
SIEGENTHALER. P et DE HALLER. R. (185)	1965	MV. ind. + Enf.	3	restriction Sodée	—	—	—	(+5) - (-14,5)	—	—	(+1) - [illegible]	—	—	—
		MV Adulte	1	" "	—	—	—	-21	—	—	24	—	—	—
		MV Enfants	4	Aldostérone	—	—	—	(+10) - (-11)	—	—	(-2,5) - (-14)	—	—	—
		MV Adultes	2	"	—	—	—	11 - 23	—	—	23 - 35	—	—	—
								TOTAL: 7 ± 11,5			TOTAL: [illegible] ± 16,5			
		Temoins Adultes	8	restriction sodée	—	—	—	32 - 72	—	—	38 - 71			
		Temoins Adultes	9	Aldostérone	—	—	—	29 - 67,5	—	—	30 - 64			
		Temoin Enfant	1	Aldostérone	—	—	—	36	—	—				
								TOTAL 49 ± 13,5			TOTAL 53 ± 11,5			
MASTELLA. G et coll. (137)	1967	Temoins Enfants	9	Ald. + Rest. Sod.	4	—	—	≥ 50	—	—	—	—	—	—
		Temoins Adultes	10	"	4	—	—	53	—	—	—	—	—	—
		Parents M.V	14	"	4	—	—	> 25	—	—	—	—	—	—
		Parents M.V	10	"	4	—	—	< 25	—	—	—	—	—	—
		Mucoviscidosiques	8	"	4	—	—	< 25	—	—	—	—	—	—
GRAND R.J DI SANT'AGNESE et coll. (83)	1967	Temoins Adultes	8	Aldostérone	7			27 ± 1,35						9,9 ± 2,3
		Temoins Enfants	6	"	7			20,9 ± 4,25						12,1 ± 4,12
		M.V Adultes	4	"	7			1,7 ± 2,40						24,3 ± 5,6
		M.V Enfants	6	"	7			9,2 ± 1,58						17,3 ± 3,4

Tableau XXI : Chute de la concentration du chlore et du sodium et augmentation de celle du potassium (exprimées en moyenne et en %) avant et après un régime désodé et (ou) administration d'un minéralocorticoïde, chez des sujets atteints de mucoviscidose, leurs parents et des sujets témoins.

Cette chute du sodium et du chlore constatée chez les sujets bien portants est également présente chez l'hétérozygote (cf. plus loin).

Malgré ces résultats probants, cette différence si significative, DI SANT'AGNESE (59) a pu, à l'aide de fortes doses d'aldostérone, faire baisser de façon appréciable la concentration en sodium de la sueur (bien que moins marquée que celle des témoins). Pour cette raison, il pense, dans un but pratique, qu'il est difficile d'utiliser ce test comme appoint au diagnostic.

D'autre part, STOLL E. (195), estime que la réponse sudoripare, après adiministration d'aldostérone, varie selon les individus, tant témoins que mucoviscidosiques, et que, dans quelques cas elle n'est pas significative entre ces deux groupes.

En dehors de la maladie d'Addison, on peut rencontrer d'autres affections surrénaliennes susceptibles d'augmenter les ions de la sueur :

- le panhypopituitarisme (par action surrénale indirecte) fut exploré par CONN J.W (45). Cet auteur a retrouvé cette anomalie sudorale chez de nombreux individus atteints. Les concentrations variaient de 60 à 100 mEq/l pour le chlore et de 75 à 95 mEq/l pour le sodium. De telles observations sont également rapportées par FANCONI A. (66), chez 6 des 11 enfants atteints de nanisme hypophysaire.

Inversement, dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, la teneur électolytique est très basse.

- Diabète insipide le déficit en aldostérone peut expliquer aisément le désordre électrolytique, tant rénal que sudoripare. Ce dernier fut primitivement décrit par FANCONI (cité par LOBECK et coll. 126), en 1938, chez un nourrisson âgé de 6 mois, puis par GAUTIER et PRADER (126), également chez des nourrissons de 6 à 10 mois.

LOBECK C.C, MANGOS J.A et coll. 1963 (126) rapportent le cas d'un nourrisson de 4 mois et demi dont les valeurs ioniques sudorales fluctuaient de 60 à 70 mEq/l pour le sodium, de 50 à 60 mEq/l pour le chlore et de 15 à 20 mEq/l pour le potassium.

La 9-alpha-fluorohydrocortisone n'affectait aucunement ces valeurs; par contre, associée à un sulfamide thiazidique (l'hydrochlorothiazide), le résultat fut considérablement amélioré.

Les auteurs proposent , enfin, le "sweat test" dans les cas de reconnaissance difficile.

D'autres chiffres sont rapportés à propos de chlore : 42,51,55, et 63 mEq/l : variations de plusieurs tests sur un même sujet.

Par contre, ROBINSON (cité par LOBECK et coll. 126), en 1962, a constaté des valeurs anormalement faibles dans cette maladie.

En fait, les résultats rapportés ne semblent pas très élevés et bien inférieurs à ceux relevés dans la maladie d'addison.

2°) Autres affections endocriniennes.

MORSE W.I, COCHRANE W.A et coll. (45) relatent le cas de 5 patients souffrant d'hypoparathyroïdie familiale avec anémie pernicieuse (l'un d'entre eux témoignait d'un certain degré d'insuffisance surrénale). Ces patients présentaient, dans leur sueur, une concentration en chlore et en sodium très élevée :

AGE		Cl (mEq/l)	Na (mEq/l
MB	24 ans	146	[illegible]
RB	14 ans	262	[illegible]
(insuf. surrénale)			
JB	17 ans	[illegible]	74
SB	15 ans	185	[illegible]
LN	9 ans	-	-

(de tels chiffres, cependant, semblent suspects, d'autant plus que les auteurs ne précisent ni la technique de stimulation sudoripare, ni les méthodes de dosage.)

Le mécanisme reliant l'insuffisance parathyroïdienne et l'anomalie électrolytique ne semble pas encore éclairci.

Hypothyroïdie MADDOFF L.M (130)-1968, a exposé le cas d'un nourrisson de 6 mois souffrant de myxoedème congénital. Des tests de la sueur répétés ont montré des valeurs de chlore assez importantes : 85,9; 57,5; 62,5; 70 et 85,5 mEq/l. L'administration d'extraits thyroïdiens a progressivement ramené les choses à la normale : (toujours le chlore comme référence) 41,5; 27;30,5; 33; 41; 26 et 31 mEq/l. GRAND et coll. (cités par MADDOFF 130), ont également rapporté un cas de syndrome de Klinefelter associé à une hypothyroïdie dont les anomalies sudorales revêtaient le même type.

Inversement, l'hyperthyroïdie diminuerait la concentration électrolytique (156) bien que cette donnée soit controversée par PETERSON E.M qui, après avoir testé 3 thyrotoxicoses, ne retrouve aucune anomalie sudorale (l'échantillon est cependant trop restreint pour se faire une opinion nette).

Diabète sucré

Bien qu'elle soit apparemment rare dans la mucoviscidose (131), cette affection (atteinte endocrine), s'explique mal : s'agit-t-il d'une diffusion enzymatique déclanchant

des poussées de pancréatite (9) : ROSAN R.C, SHWACHMAN H. et coll. -1962 (158), ne dénombrent que 10 diabètes sur 1300 enfants souffrant de mucoviscidose explorés. Ils soulignent cependant la présence de diabètes infracliniques, susceptibles de se déclarer ultérieurement.

HERMIER M., GILLY R. et coll. 1967 (91), sur 150 observations d'enfants mucoviscidosiques ne trouvent que 10 glycososuries transitoires (dont quelques unes sont secondaires à certaines thérapeutiques).

L'apparition du diabète dans la mucoviscidose semble l'apanage des formes prolongées (131), surtout après l'âge de 10 ans (177). Ainsi, récemment HOSCLAW D.S, SHWACHMAN H. et coll. (94) en 1970, sur 200 enfants dont l'âge dépassait 7 ans, 48 avaient des anomalies du métabolisme du glucose. Chez 85% de ceux-ci, il était noté une courbe d'hyperglycémie provoquée anormale; 2 ans et demi plus tard, ces 48 enfants furent à nouveau explorés : 6 d'entre eux avaient développé un diabète évident, nécessitant une insulinothérapie.

Certains auteurs ont cependant, exploré les diabétiques :

- KOCH E. (cité par BUCKIET V. -28), avait isolé 2 groupes de malades :

Ceux dont le diabète avait débuté avant 35 ans (soit 37 sujets) et ceux chez qui cette affection s'était manifestée après 35 ans. Chez les premiers, cet auteur avait constaté une anomalie sudorale, dans une proportion de 2 cas sur 5; chez les seconds, il n'avait retrouvé que 2 tests anormaux.

- UHRY P. et coll. 1961 (202), sur 55 diabétiques adultes retrouvent 25 tests supérieurs à 60 mEq/l avec une moyenne supérieure à celle des témoins.

- ISRAEL L. et coll. 1961 (99-100-101), sur 26 diabétiques adultes retrouvent 15 tests au-delà de 50 mEq/l de chlore, dont 12 variaient de 60 à 104 mEq/l de chlore. En 1963, portant leur étude sur 160 diabétiques (103), ils notent une concentration en chlore supérieure à 57 mEq/l(I), chez 23,7% d'entre eux et une moyenne de 43 mEq/l.

Toutes ces investigations ont été pratiquées chez l'adulte.

- DI SANT'AGNESE 1953 (51), n'avait décelé aucune perturbation sudorale chez les enfants diabétiques.

- même constatation pour FRANCOIS R. et coll. 1963 (70) dont tous les tests, pratiqués sur 50 enfants diabétiques, sont revenus négatifs (aucun ne dépassait 55 mEq/l de chlore).

(I) Seuil réevalué.

Par ailleurs, MIGUERES et coll. 1967 (141), considérant la question sous un autre angle, en étudiant 117 bronchopneumopathies diverses et 40 témoins, n'ont retrouvé, dans les deux lots à concentration électrolytique élevée, aucun diabète.

c) Test de la sueur en pathologie respiratoire

La pathologie bronchopulmonaire est un des domaines où le test de la sueur a été le plus étudié; la découverte de tests dits "positifs" dans un certain nombre de cas, a pu faire proposer à certains auteurs d'impliquer la mucoviscidose.

1°-Dilatation des bronches

En 1959, PETERSON E.M (151), sur 25 sujets adultes atteints de bronchiectasies cylindriques, retrouve, chez 8 d'entre eux, un taux de chlore supérieur à 69 mEq/l. et de sodium supérieur à 79mEq/l; d'autre part, la moyenne électrolytique de ces malades est double de celle des témoins. 10 de ces patients ont subi un nouveau test, en tenant compte de l'âge , du sexe, du régime, de la prise de médicaments (dont le type n'a pas précisé) : les résultats ont été identiques semble-t-il.

En 1960, KARLISH A.J et TARNOKY (108), sur 48 patients "bronchitiques chroniques", distinguent, chez 11 d'entre eux dont l'âge varie de 14 à 60 ans, un taux de chlore supérieur à 60 mEq/l (et un enfant de 11 ans).
Ces mêmes auteurs retrouvent sur 33 bronchiectasies, 12 tests dont le chlore est supérieur à 60 mEq/l; 10 d'entre celles-ci se trouvaient être de type cylindrique. En 1963 (110), étendant leur étude sur 41 dilatations des bronches (25 cylindriques et 16 kystiques) de sujets dont l'âge variait de 15 à 69 ans, ils rapportent 8 tests dont le chlore dépassait 80 mEq/l; tous appartenaient à des D.D.B cylindriques. Cette fréquence est également rapportée par KOCH (cité par KARLISH).

En 1961, MENDELOFF A.I (140) compte 18 tests à concentration de chlore élevée sur 44 dilatations des bronches cylindriques de sujets adultes et BERNARD E. , ISRAEL L. et coll. (13) testant 56 bronchitiques chroniques adultes, retrouvent 8 taux de chlore au-delà de 50 mEq/l (I).

(I) A cette époque, BERNARD E. et coll. considéraient comme seuil 50 mEq/l pour le chlore ainsi que l'avait décrit Dr SANT'AGNESE.

ces patients avaient tous une bronchiectasie.

En 1962, J. CATTA et P. BELLIARD évaluent 6 test supérieurs à 80 mEq/l de sodium parmi 9 D.D.B (effectués sur des sujets dont l'âge varie de 6 à 62 ans).

En 1962, COATES et coll. (41), sur 48 bronchitiques chroniques des deux sexes, de 15 à 73 ans, rapportent 9 cas dont le chlore dépassait 71 mEq/l. 8 d'entre eux appartenaient à des bronchiectasies cylindriques.

En 1964, F. de CLERQ et coll. (40), sur 9 cas adultes de bronchiectasie, retrouvent 2 tests où le chlore excède 72 mEq/l. (en prenant pour seuil 70 mEq/l.) (voir tableau XXII).

AUTEURS	ANNEE	Nbre de sujets D.D.B	Nbre de sujet cylindrique	Resultats positifs ou très positifs	Na (mEq/l.)		Cl (mEq/l.)	
					SEUIL	CONCENTRATION	SEUIL	CONCENTRATION
PETERSON E.M	1959	25	25	8		> 79mEq	70	> 69 mEq/l
KARLISH et TARNOKY	1961	33	10	12	70	-	80	-
KARLISH et TARNOKY	1963	41	25	8	70	> 80mEq	80	
MENDELOFF	1961	44	44	18	-	-	-	-
BERNARD et coll.	1961	56(bronch. chroniques.		8	-		60	> 60 mEq/l
CATTA J.etBELLIARD	1962	9	-	6	80	> 80mEq	-	-
COATES D.etBRINKMAN	1963	48(bron. chroniques.	8	9	-	-	70	> 70 mEq/l
F.deCLERQ et coll.	1964	9	-	2	-	-	70	72 et 81
BOUCHER H.et coll.	19[illegible]	28	-	"	-	-	50	> 50 mEq/l

Tableau XXII : Fréquence de la positivité des tests dans les bronchiectasies pour le chlore et le sodium, selon les auteurs et en tenant compte des seuils.

2°) Bronchites chroniques

De hautes concentrations électrolytiques sudorales ont été retrouvées dans cette affection.

En 1959, PETERSON E.M (151) a exploré 262 individus adultes et il a retrouvé 14 concentrations en chlore élevées, dont deux bronchites très extensives.

En 1960, KARLISH A.J et TARNOKY A.L (108), sur 48 patients souffrant de bronchopneumopathies chroniques non tuberculeuses, rapportent 12 tests excédant 60 mEq/l de chlore (dont un enfant). L'année suivante, (109), étudiant 7 familles affectées de

maladies respiratoires chroniques soit 22 sujets), 8 avaient une concentration en chlore sudoral dépassant 60 mEq/l., 3 d'entre eux étaient porteurs de bronchites chroniques.

En 1963, (110), étendant cette exploration à 75 patients de même type (15 à 79 ans), ils constatent 20 tests au delà de 70 mEq/l de chlore, dont 17 excédant 80 mEq/ Parmi les témoins, 10 seulement dépassaient 70 mEq/l.

De nombreux auteurs ont constaté ce fait, tout au long des années (13-15-18-22-26-31-34-40-42-103-123-200) (quelques résultats dans le tableau XXIII).

Cependant, d'autres auteurs ne signalent pas cette curieuse augmentation électrolytique retrouvée dans cette affection.

Déjà, en 1953, DI SANT'AGNESE et coll. (51), dans la rubrique "pathologie pulmonaire indéterminée", n'avaient pas constaté une augmentation électrolytique sudorale significative.

De même, en 1960, MAC KENDRICK T.(129) n'a distingué aucune différence entre individus bien portants et malades.

SCHAPPI R. et SIEGENTHALER P. -1964 (161), après avoir testé 31 bronchitiques chroniques de 53 à 87 ans, et 33 témoins de 56 à 83 ans, rapportent une évaluation moyenne en sodium plus basse chez les malades que chez les contrôles (51,7 et 48,9mEq de Na/L contre 66,2 et 53,4 mEq de Na/l.(I).

HALLET W.Y et coll. 1965 (88), ne voient aucune divergence entre les deux groupes.

PASTOR, cité par MIGUERES et coll. (141), sur un lot de 56 bronchites chroniques et 82 témoins, ne relèvent qu'un test dépassant 77 mEq de Cl/l. De même MIGUERES et coll. (141) 1967, sur 117 bronchopneumopathies diverses et 40 témoins tous adultes, ne semblent pas déterminer de différence significative.

Une telle discordance (la technique utilisée mise à part) peut trouver son explication dans le fait que, bien souvent, un seul test est pratiqué, et étant donné la grande variabilité des concentrations ioniques chez l'adulte, comme nous l'avons vu, une statistique fondée sur un tel principe est sujette à quelques inexactitudes. Cependant, de hautes concentrations persistantes , malgré des épreuves répétées ont été décrites et cette constatation a abouti à une conception nouvelle dans la pathogénie des bronchites chroniques (voir plus loin).

(I) Nous donnons les deux séries des moyennes de chaque groupe, une étant effectuée, l'hiver l'autre l'été.

AUTEURS	ANNEE	Nbre de Bronchites chroniques Testées	Nbre de Tests positifs	CHLORE (mEq/l.)			SODIUM (mEq/l.)		
				SEUIL	MOYENNE	EXTREME	SEUIL	Moyenne	EXTREME
PETERSON L.M (159)	1959	2	2	70	—	—	80	—	—
KARLISH et TARNOKY (109)	1961	22	3	60	—	65-107	—	—	—
KARLISH et TARNOKY (110)	1963	75	20	70	—	—	—	—	—
BERNARD E et coll. (15)	1962	75	27	50	—	—	—	—	—
CATTA J. et BELLIARD P. (34)	1962	18	10	—	—	—	80	—	—
MAC KENDRICK (82)	1962	57	identiques aux témoins	—	—	—	—	—	—
de CLERQ. F. et coll. (40)	1964	30	2	70	—	72. 76	—	—	—
BATTEN, MUIR et coll. (147)	1963	100	Aucune empreinte confluente (1)	—	39	8 - 70 (sur 32 tests)	—	—	—
SCHÄPPI. R et SIEGENTHALER. P. (161)	1964	31	—	—	—	—	—	48,9	—
COATES. E.O et coll. (42)	1963	48	9	70	—	10-118	—	—	—
TOIVONEN S. (200)	1967	225	46	60	65,7	53,7-81	80	92,5	75-116 (2)
CABANEL G. et coll. (29)	1966	65	4	70	—	20,6-10,5	70>N>80	—	14-90
CABANEL. G et coll. (31)	1968	200	11	70	—	—	70>N>80	—	—

(1) : MAC KENDRICK utilisait une methode colorimetrique. seulement 32 tests furent complétés par un dosage du chlore

(2) : TOIVONEN avait partagé sa statistique en deux categories : selon qu'elle dépassait ou ne depassait pas le seuil fixé ; nous avons choisi la seconde

TABLEAU XXIII : Frequence de la positivité du test de la sueur, selon quelques auteurs, chez des sujets adultes porteurs de bronchite chronique.

3° - Broncho-emphysème-

En 1959, WOOD et coll. (cités par MAC KENDRICK) (129), avaient déjà relevé une augmentation electrolytique sudorale chez les sujets porteurs de broncho-emphysème obstructif (5 tests positifs pour un total de 25 sujets). DI SANT'AGNESE (53), la même année, avait rapporté une concentration ionique sudorale élevée chez 5 à 20 % d'entre eux.

En 1961, BOUCHER H. et coll., sur 26 malades adultes, retrouvent 6 fois des valeurs dépassant 50 mEq de Cl/l. La même année, BERNARS E. et coll. (13), sur 24 emphysémateux, mettent en évidence 5 positivités (au delà de 50 mEq de Cl/l. reportant, l'année suivante, leur étude sur 115 malades, ils dénombrent 36 positivités.

PETERSON (cité par E. BERNARD (16) et F. de CLERQ (40), rapporte 10 positivités provenant de 56 sujets; KARLISH et TARNOKY (cités par les mêmes auteurs), retrouvent 26 tests pathologiques sur 93 cas.

4° - Asthme.

L'opportunité du test de la sueur dans cette affection est beaucoup plus contestée :

- SMOLLER et HSIA (cités par ANDREWS B.F et coll. 3), en 1958, avaient constaté une anomalie sudorale dans une certaine proportion d'enfants allergiques.

- BOUCHER H. et coll. 1961 (22), sur 77 sujets asthmatiques adultes, observent 12 positivités au delà de 50 mEq de chlore /l.(I)

- KARLISH et TARNOKY (109) explorant 2 groupes de familles :

. 8 familles d'enfants atteints de mucoviscidose, soit 33 sujets : 13 tests positifs (au delà de 60 mEq de Cl/l dont deux asthmatiques.

. 7 familles de sujets porteurs de bronchites chroniques, soit 22 sujets : 8 tests positifs, dont un asthmatique.

- BRETON et coll. considérant 22 malades enfants, porteurs d'allergie respiratoire rapportent 2 tests positifs : GJC : 63,8 mEq de Cl/l.
H.A : 77 meq de Cl/l.; ce dernier fut testé deux autres fois et les résultats montrèrent successivement 44 mEq de Cl/l puis 25 mEq de Cl/l.

- En 1962, CATTA J. et BELLIARD P. (34), sur 28 asthmes étudiés, rapportent 21 tests pathologiques (l'ion témoin étant le sodium et le seuil 80 mEq/l.).

- En 1964, de CLERQ F. et coll. (40), sur 7 bronchites allergiques adultes

(I) Ces auteurs utilisaient une méthode colorimétrique (ou test de Knight). Tout résultat positif entraînait la pratique d'un second test où le chlore était alors dosé.

relèvent 2 tests anormaux (80 mEq/l et 88 mEq.l de chlore; le seuil étant fixé à 70 mEq/l.).

Cependant, ces résultats sont contestés par un certain nombre d'auteurs : déjà, en 1953, Di sant'AGNESE (51), n'avait pas constaté de différence significative avec les sujets témoins.

En 1959, PETERSON E.M (151), n'établit qu'une seule positivité sur 14 sujets adultes testés et ANDERSON et FREEMAN M. (2), l'année, suivante, retrouvent une courbe superposable à celle des témoins.

BERNARD E.; ISRAEL L. et DEBRIS M. (18)1961, retrouvent aucune anomalie sudorale après avoir testé 18 asthmatiques adultes (les extrêmes des concentrations en chlore s'échelonnant de 11 mEq/l à 46 mEq/l) et ils affirment (13) que le test est strictement normal dans cette affection.
Ces mêmes auteurs en 1962, (15) (23 tests) et ISRAEL L. en 1963 (102) n'ont jamais mentionné un seul test pathologique.(De même SIEGENTHALER P. et DE HALLER R. 1963 (183).

ANDREWS B.F. et coll. 1962 (3), après une investigation portant sur 11 enfants asthmatiques (en réponse aux travaux de HSIA), observent une succession de valeurs de chlore s'étendant de 7 mEq/l à 60 mEq/l, la moyenne se situant à 26,5 mEq/l (moyenne d'ailleurs inférieure à celle des témoins).

GHARIB R., JOOS H. A et HILTY L.B 1965 (74), qui citent également KULCZYCKI et coll. et VAN METRE, sur 100 asthmatiques explorés rapportent une concentration en chlore sudoral s'étalant de 27 à 39 mEq/l (moyenne 12,3 mEq/l) Aucune positivité signalée.

Devant une telle disparité dans les résultats communiqués par les auteurs, il fau convenir que l'asthme ne semble pas avoir d'incidence sur le test de la sueur (151) et les hautes valeurs obtenues par certains ne sont peut-être que des écarts "physiologiques" de la moyenne. Par exemple, le cas de BRETON et coll. où un premier test pratiqué fixait le chlore à 77 mEq/l. et un second, effectué quelques temps plus tard, ramenait cette concentration à 25 mEq/l. (soit une différence de 52 mEq/l.)

5° - Pneumothorax spontané

Les observations se rapportant à cette catégorie nosologique, paraissent peu nombreuses et semblent l'apanage de l'école française.

En 1961, BOUCHER et coll., après exploration de 8 pneumothorax spontanés, rapportent un seul test excédant 50 mEq/l. (22).

En 1962, BERNARD E. et coll. (16) signalent 10 tests pathologiques pour 27 sujets affectés.

En 1963, ISRAEL L. (102-103), sur 45 cas de pneumothorax , relèvent 23,7 de concentrations au-delà de 57 mEq/1[I] (la moyenne étant de 43 mEq/1.)

6° - Pneumopathies tuberculeuses

Celles-ci ont également été l'objet d'explorations mais, d'après les résultats communiqués, il ne semble pas qu'elles aient une influence quelconque sur la concentration électrolytique sudorale. AInsi :

PETERSON E. M 1959 (151) observe des valeurs normales.

BERNARD E. et coll. 1961 (18), après avoir testé 34 tuberculeux ne retrouvent aucune anomalie (15 mEq/1 à 45 mEq/1. de chlore). Cette constatation semble confirmée en 1962 (15) où leur étude, portant sur 51 tuberculoses pulmonaires, ne relève aucune positivité.

BRETON A. et coll. 1961 (26), après exploration de 56 tuberculeux (tous enfants) ne communique aucun test pathologique.

7° - Autres maladies respiratoires

ANDERSON et FREEMAN 1960 (2) comparant 100 adolescents de plus de 15 ans atteints de bronchopneumopathies diverses (aigues, subaigues et chroniques), avec 100 adolescents du même âge n'observent aucune différence : 98% n'excédaient pas 60 mEq/1. de sodium chez les premiers et, chez les seconds, 97%.

PETERSON E.M 1959 (151), avait entrepris une étude systématique sur de nombreux patients atteints d'affections variées. C'est ainsi que de nombreux tests furent retrouvés négatifs dans les maladies suivantes :

- atelectasie segmentaire (4 sujets)
- sinusite chronique (8 sujets)
- silicose (3 sujets) mêmes résultats pour BERNARD E. et coll.1961 (18) après avoir testé 2 sujets.
- sarcoïdose pulmonaire (4 sujets)
- sequestration pulmonaire (1 sujet)
- pneumonie.
- coeur pulmonaire.

BERNARD E. et coll. 1961 (18), entreprennent également une étude systématique et effectuent des tests de la sueur dans divers secteurs de la pathologie respiratoire. Ils ne décèlent aucune anomalie dans :

(I) Après une enquête statistique, l'auteur a fixé le seuil pour le chlore à 57 mEq/1; chiffre qu'il a étendu, pour plus de facilité, à 60 mEq/1.

- pneumopathie virale (3 cas)
- fibrose primitive (1 cas)
- pleurésie purulente à pyogène (1 cas)

Ces mêmes auteurs, l'année suivante (15), sur 26 atteintes pulmonaires variées (infections, tumeurs etc...) n'observent qu'une seule positivité (entre 70 et 80 mEq de chlore /1.).(type de l'affection non précisé)

BRETON ET coll. 1961 (26), après investigation de :

- 19 enfants souffrant d'atteinte bronchopulmonaire d'étiologie indéterminée.
- 9 enfants souffrant d'atteinte bronchopulmonaire post coquelucheuse.
- 48 enfants souffrant d'atteinte bronchopulmonaire aigue ne retrouvent que dans cette dernière catégorie 2 tests dépassant 60 mEq de Cl/1.

Ce catalogue ne peut être retenu de façon pleinement satisfaisante étant donné la quantité restreinte d'échantillons expérimentaux; il donne cependant un bref aperçu du peu d'incidence de ces diverses affections sur le test de la sueur.

d) Test de la sueur en pathologie digestive

1° - L'élément morbide le plus exploré a certainement été l'ulcère digestif. De nombreuses publications ont relaté la positivité de tests, soit de l'ulcus isolé, soit associé à un broncho-emphysème.

KOCH E. 1959 (cité par BERNARD et coll. (14), avait constaté une anomalie sudorale chez des sujets atteints de cette affection.

En 1961, (113) après l'examen de 126 sujets porteurs d'ulcus (gastrique ou duodénal), il retrouve une concentration électrolytique sudorale élevée chez 1/5ème d'entre eux.

PETERSON E.M 1959 (151), retrouve 4 tests positifs (dont 2 associés à une dilatation des bronches).

BERNARD E. et coll. 1962 (14-16) sur 115 malades souffrant de broncho-emphysème, relèvent 9 tests positifs chez 10 sujets : tous, sauf un étaient porteurs d'ulcus (3 simples; 6 gastrectomies).

Plus récemment, PROTO R. en 1968 (154), portant son étude sur 60 patients ulcéreux, âgés de 17 à 74 ans, établit une différenciation entre 2 types d'ulcères :

- les valeurs relevées chez les sujets porteurs d'ulcus gastrique s'étendaient de 18 mEq/1 à 58 mEq/1 de sodium (soit une moyenne de 38,8 mEq de Na/1 contre 31,64 mEq de Na/1., référence témoin).

- par contre, celles relevées chez les malades atteints d'ulcus duodénal, variaient de 35 mEq de Na/l à 68,5 mEq de Na/l (un test dépassait 92 mEq de Na/l) la moyenne étant de 55,07 mEq/l.

2° - Autres maladies digestives

Certaines régions de la sphère digestive ont été explorées. Des tests ont été retrouvés normaux dans :

- cirrhose du foie (6 cas) (151)
- lithiase biliaire (5 cas) (151)
- diverticulose colique (5 cas) (151)
- syndrome de malabsorbtion (1 cas) (151)

e) Test de la sueur dans quelques autres secteurs de la pathologie

HARRIS R.C (cité par DI SANT'AGNESE 59), en 1963, rapporte que 3 des 5 patients atteints d'un déficit en glucose 6 phosphatase avaient une augmentation électrolytique sudorale.

ROBINSON G.C. et coll. (cités par DI SANT ' AGNESE 59), en 1963, observent une élévation ionique sudorale parmi 2 des 4 membres d'une famille souffrant d'une dysplasie ectodermique avec surdité neuro-sensorielle.

DI SANT'AGNESE, par ailleurs, en 1967 (59), estime que cette augmentation de la concentration électrolytique n'est pas assez soulignée dans les oedèmes et les dénutritions.

Enfin, le "sweat test" a été retrouvé normal dans un certain nombre d'affections

- insuffisance rénale (5 cas) (151)
- H.T.A. (8 cas) (151)
- Coronarite; insuffisance cardiaque (5cas) (151).

Assez récemment ALTER B.P et coll. 1968 (1), après une étude portant sur 220 enfants souffrant de cardiopathies congénitales, ne soulignent aucun test pathologique :

- otite moyenne (3 cas) (151)
- exophtalmose (2 cas) (151)
- myasthénie grave (1 cas) (151)

Il a été retrouvé positif, pour des valeurs excédant 80 mEq de Na/l dans :

- tuberculose méningée (2 cas) (53)

C. Existe-t-il une corrélation entre certaines affections respiratoires, digestives et endocriniennes et la mucoviscidose ?

a) Une des origines de cette implication remonte à 1957 où HSIA (cité par SAWYER et coll. 1966 (160), avait constaté que les concentrations électrolytiques sudorales des parents d'enfants atteints de mucoviscidose, s'étendaient de celles découvertes chez les sujets normaux à celles des sujets atteints. Par ailleurs, DI SANT'AGNESE 1959 (53), décelait chez 17% de ces parents et 29% des collatéraux, une concentration sudorale élevée, dépassant 50 mEq de chlore /l. Cette constatation allait entraîner un retentissement considérable sur la conception de la maladie, car elle ouvrait des horizons nouveaux : si les hétérozygotes exprimaient des anomalies sudorales, pouvaient-t-ils alors manifester des signes cliniques plus ou moins prononcés, selon la pénétrance du gène ? (au même titre, par exemple, que la thalassémie ou la drépanocytose)(156).

A cette époque, on peut dire que la quasi totalité des auteurs ont cru à la spécificité du test vis à vis des hétérozygotes.

1 - Spécificité du test de la sueur vis à vis du dépistage des porteurs de tare

Après DI SANT'AGNESE et HSIA; BOHN et coll. (cités par De HALLER et coll. 181) avaient également admis le bien-fondé de cette découverte.

KARLISH et TARNOKY 1963 (110), étudient la transpiration de 52 parents et de 29 collatéraux. La moyenne en chlore des premiers se situe à 57,6 mEq/l (témoins : 45,8 mEq/l) dont 14 supérieurs à 70 mEq/l et 8 supérieurs à 80 mEq/l). Tous ces relevés statistiques ont été effectués en tenant compte de l'âge.

SPROUL A. et HUANG N. 1966 (192), sur une moyenne de 4 tests effectués et par ionophorèse de la pilocarpine et par stimulation calorique, retrouvent une augmentation des valeurs chez 34% des parents et 55% des frères et soeurs d'enfants tarés. En ne se référant qu'à la lecture d'un seul test, ces hautes concentrations n'étaient retrouvées que chez 29% des parents et 41% des collatéraux. Tout en admettant l'utilité du "sweat test" dans la détection des hétérozygotes, ils soulignent cependant la plus grande variation des électrolytes dans le groupe des porteurs de tare, par rapport au groupe témoin.

2 - D'autres auteurs ont relevé ces niveaux plus élevés chez les hétérozygotes, sans toutefois accorder au test un rôle dans le dépistage.

LIEBERMAN J. 1966 (124), procédant à une étude sur les variations électrolytiques sudorales selon le cycle génital de la femme, relève une proportion plus grande de femmes hétérozygotes (76,1%) , ayant des concentrations ioniques sudorales excédant 40 mEq de Cl/l., par rapport à un lot de femmes témoins (45,7%).

MEHTA S. et coll. 1969 (139), sur 14 collatéraux, isolent 9 cas variant de 60 à 80 mEq de Cl/l. Quant aux parents, la moyenne dépassait 60 mEq/l. (12,7 à 140 mEq de chlore/l.) alors que chez 35 enfants témoins, les extrêmes n'atteignaient pas 31,5 mEq de Cl/l. Constatations identiques communiquées par CHANDRA R.K 1967 (36).

Récemment, BRUSILOW S.W 1970 (27), constate également que la moyenne des concentrations ioniques est plus élevée chez les porteurs de tare.

[illegible] Non spécificité du test de la sueur, vis à vis du dépistage des porteurs de tare.

LESTRADET (1959), cité par HEUSDEN (92), ne retrouve aucune anomalie chez 20 parents frères et soeurs d'homozygotes de la mucoviscidose.

ANDERSON C.M et FREEMAN M. 1960 (2), comparant 100 parents d'enfants tarés et 100 parents d'enfants témoins, ne décèlent aucune espèce de différence si ce n'est le cas d'une femme dont les tests répétés ont atteint jusqu'à 120 mEq de chlore /l. Ils ont estimé ces valeurs comme des variantes physiologiques extrêmes.

LOBECK C.C et HUEBNER D. 1962 (125), sur un programme comportant 197 témoins, 43 parents et 18 collatéraux d'homozygotes de la tare, tous bien portants, et selon le protocole d'une technique particulièrement soignée, ne mettent en évidence aucune espèce d'hétérogénécité entre ces différents groupes. Ces sentiments sont partagés par MUIR.D. BATTEN J. et coll. (147).

DE HALLER R. , SIEGENTHALER P. et coll. 1962 (18), après une investigation portant sur les membres de 14 familles dénombrant au moins 1 enfant taré (homozygote), ne retrouvent aucune différence statistiquement significative entre témoins, hétérozygotes et supposés tels, en tenant compte de l'âge (ainsi, la moyenne s'élevait à 40,40 mEq de chlore/l chez les parents, et chez les adultes témoins, selon la tranche d'âge, à 35,04 et 38,90 mEq/l de chlore. Les auteurs estiment que les valeurs enregistrées sont trop voisines pour en tirer une conclusion objective.

MYERS M.F 1965 (148), sur l'exploration de 10 couples de parents d'enfants tarés et 11 témoins , soumis à 250 mg de sel par jour, pendant 4 jours et subissant un test de la sueur par jour, retrouve une concentration moyenne identique chez tous les sujets.

ASAY L.D 1965 (65) estime également que le "sweat test" est insuffisant pour dépister les hétérozygotes, avis partagé par HERBAUT et coll. 1966 (90) qui s'appuient sur les travaux de De HALLER et coll.

COZETTO F.J et coll. 1965 (46), affirment que le test n'est "qu'occasionnellement" positif chez les porteurs de tare.

HEUSDEN A. et coll. 1965 (92), retrouvent même chez les hétérozygotes et présumés tels, une moyenne de concentration en chlore inférieure à celle des témoins, ainsi

- parents de mucoviscidosiques : Moyenne = 23,71 mEq de chlore/l
- frères et soeurs (1 à 14 ans) : Moyenne = 15,90 mEq de chlore/l
- frères et soeurs (14 à 44 ans) : Moyenne = 24,87 mEq de chlore/l
- témoins (15 à 44 ans) : Moyenne = 29,81 mEq de chlore/l

SAWYER C.T et coll. 1966 (160), après avoir testé 36 familles comportant au moins un enfant atteint de mucoviscidose, constatent un phénomène curieux : 16,7% des parents ont des valeurs qui excèdent 50 mEq de chlore par litre. Par contre, 9,5% des enfants témoins et 16,4% des parents d'enfants atteints de mucoviscidose excédaient ces valeurs.

HALLET W.Y etcoll. 1965 (88) , après une étude de 132 hétérozygotes et présumés tels et de 118 témoins, ne décèlent aucune différence, mais, bien que peu significatives, les moyennes sont plus élevées chez les porteurs de tare (42 mEq de Cl/l $\pm$ 18 contre 35,3 $\pm$ 15,7 chez les individus de sexe masculin et 41,8 mEq de Cl/l $\pm$ 15,4 contre 37,9 $\pm$ 15,2 chez ceux de sexe féminin). En considérant le pourcentage, ils retrouvent 11% des valeurs au delà de 60 mEq de Cl/l. chez les porteurs de tare, contre 6% chez les témoins.

SHWACHMAN H. et MAHMOODIAN A. 1967 (172) (bien que primitivement conquis par cette perspective de discrimination, puis s'en éloignant en 1962 (120), reprenant l'ensemble de leurs statistiques s'étalant sur 6 années (soit 443 porteurs de tare), ne constatent aucune différence, quel que soit le groupe étudié (voir tableau à la fin du présent travail). Ces auteurs citent également ORZALISI M.M et coll. 1963 qui avaient constaté ces mêmes faits.

GOLDBLOOM R.B et SEKELJ P. 1963 (79), déclarent que leur électrode (spécifique de l'ion sodium), ne peut discerner les hétérozygotes.

GHARIB R.,JOOS H.A et HILTY L.B 1965 (74), bien que ne communiquant pas leurs résultats, précisent que les porteurs de tare ont des concentrations électrolytiques conformes à celles des témoins.

MAC KENDRIK 1962 (129), expérimentant sur 57 collatéraux et 112 parents, constate que la différence des moyennes de sodium ne dépasse pas 10 meq.

50,6 mEq de Na/l $\pm$ 18,5 pour les porteurs de tare.

45,6 mEq de Na/l $\pm$ 18,5 pour les témoins.

DI SANT'AGNESE P.A et coll. 1967 (58), après une vaste revue de la littérature, admettent que le test est insuffisant pour détecter les hétérozygotes, étant donné le chevauchement considérable avec les sujets normaux, mais il accepte ce fait, que la moyenne des concentrations électrolytiques est plus élevée chez les porteurs de tare.

Ainsi devant une telle disparité dans les résultats, il faut admettre que le test de la sueur est insuffisant, quelle qu'en soit la technique, quel que soit l'ion considéré, pour établir une discrimination rationnelle des porteurs de tare.

Il est à souligner, cependant, le fait que de nombreux auteurs relèvent une moyenne chloruro-sodée plus élevée dans le groupe des porteurs de tare (qu'elle soit statistiquement significative ou non) (cf. tableau). Ce phénomène n'a pas encore reçu d'explication : les fonctions surrénaliennes paraissent normales chez les porteurs de tare. (200.).

Quelques auteurs insistent sur la plus grande variabilité des tests chez les porteurs de tare : SHWACHMAN H. et coll. 1967 (172); SPROUL A. et HUANG N. 1966 (192). Pour ces derniers, un individu testé et répertorié dans une catégorie, peut, lors d'un nouveau test, se ranger dans une catégorie pathologique.

Peut-on , d'autre part, soulever l'hypothèse d'un couplage génétique, présent dans les familles d'enfants atteints de mucoviscidose, sans que ce fait puisse nécessairement impliquer la notion d'un hétérozygotisme ?

b) L'état hétérozygote est-il suffisant pour entraîner des manifestations cliniques.

1°) Un groupe d'auteurs, s'appuyant sur la spécificité du test de la sueur et en extrapolant cette qualité à l'adulte, a tenté de démontrer que les hétérozygotes étaient susceptibles d'exprimer certaines manifestations cliniques, d'apparition plus ou moins tardive, et que celles-ci étaient caractéristiques du gène.

-1- Hétérozygotes et ulcus gastro-duodénaux

KOCH E. 1959 (146) avait confronté 68 parents homozygotes de la tare. Parmi eux, 9, seulement ne présentaient aucun symptôme, tant clinique que biologique :

AUTEURS	ANNEE	PARENTS (P) et COLLATERAUX (C) d'enfants mucoviscidosiques					SUJETS TEMOINS				
		Nbre	AGE	SEXE	Moy. Cl+ S.D (mEq/l)	Moy. Na+ S.D (mEq/l)	Nbre	AGE	SEXE	Moy. Cl+ S.D (mEq/l)	Moy. Na+ S.D. (mEq/l)
ANDREWS. B.F et coll. (3).	1962	6 (C)	–	–	34,8	–	16	Enfants	–	16,7	–
DE HALLER et coll. (31)	1962	26 (P)	–	–	40,40 ± 2,[illegible]	53,94 ± 3,94	46	< 50 ans	–	35,04 ± 2,57	46,65 ± 2,77
MAC KENDRICK. (129)	1962	112 (P)	–	–	–	59,6 ± 18,5	288	–	–	–	46,5 ± 18,5
KARLISH et TARNOKY (110)	1963	52 (P)	35 ± 7	–	57,6 ± 19,5	–	56	37 ± 7	–	45,8 ± 19,9	–
		29 (C)	enfants	–	43	–	–	enfants	–	25	–
SHWACHMAN. H et coll. (170)	1963	73 (P)	–	–	44,2 ± 13,5	54,9 ± 19,6	73	17-50	–	29,7 ± 17,7	46 ± 21,5
HALLET W.y et coll. (88)	1965	63	–	M	42 ± 18	–	56	–	M	35,3 ± 15,7	–
		69	–	F	41,8 ± 16,4	–	62	–	F	37,9 ± 15,2	–
SAWYER C.S et coll. (160)	1966	67 (P)	–	–	39,1 ± 15,9	44,3 ± 20,3	23	Adultes	–	27,6 ± 9,6	–
LEVIN. S et coll. (121)	1966	22 (C)	enfants	–	21 ± 10	–	336	enfants	–	16,4 ± 5,8	–
SHWACHMAN. H (172)	1967	43 (C)	2-3	M	23,6 ± 9,7	23,7 ± 8,[illegible]	317	2-3	M	21,2 ± 8,7	21,8 ± 8,3
		45 (C)	2-3	F	21,1 ± 7,3	21,3 ± 6,9	225	2-3	F	20,5 ± 8,3	21,5 ± 8,3
MEHTA. S. et coll (153)	1969	13 (C)	–	–	≥ 60	–	35	enfants	–	20,3	–

TABLEAU XXIV : Comparaison des concentrations de chlore et sodium sudorales entre sujets temoins, collateraux et parents d'enfants atteints de mucoviscidose.

19 de ces parents souffraient d'ulcère gastro-duodénal (de même que 17 des 41 cas de mucoviscidose)

KOCH avait ainsi constaté que les ulcères apparaissaient plus volontiers dans les familles où existait la tare.

Cette fréquence des ulcères, retrouvée chez les homozygotes (constatée également par D. ANDERSON - citée par LEPORE M.J 120 - qui, sur 9 autopsies d'enfants de plus de 10 ans, retrouve 4 ulcères) n'est pas admise par de nombreux auteurs. Ainsi, BODIAN 1952(cité par LEPORE) n'en retrouve aucun après 62 autopsies sur des enfants, il est vrai, de moins de 10 ans; même remarque par DI SANT'AGNESE après autopsie de 106 enfants de plus de 10 ans, et SHWACHMAN H. (cité par MANDE et coll.) (131) après autopsie portant sur 65 adolescents de plus de 17 ans.

Malgré tout , KOCH rattache l'ulcus gastro-duodénal à la mucoviscidose et fait de celle-ci une tare génétique à transmission dominante (comme nous l'avons vu).

D'autres auteurs se rallient également à cette perspective (BUCKIET 28, BOUCHER 22, BERNARD, ISRAEL et coll. 14, ISRAEL et DEBRIS 103, PROTO et coll. 154.

-2- Hétérozygotes et broncho-emphysème(I)

La fréquence de la positivité du test de la sueur dans cette affection et l'ignorance dans sa pathogénie ont conduit quelques auteurs à la rattacher à une forme fruste, hétérozygote, de la mucoviscidose.

BERNARD E. et coll. (16) avaient relevé dans la littérature, le pourcentage des tests positifs trouvés dans le broncho-emphysème :

- WOOD 25 cas 10% de tests positifs
- PETERSON 10 cas 17,8% de tests positifs.
- KARLISH et TARNOKY 93 cas 28% de tests positifs.
- BOUCHER 54 cas 31,5% de tests positifs.
- BERNARD et ISRAEL 115 cas 31,3% de tests positifs.
- DE CLERQ F. et coll. 30 cas 23% de tests positifs.
- TOIVONEN (200) 226 cas 20,4% de tests positifs.

(I) Sont inclus dans ce terme : bronchites chroniques sans emphysème et dilatation des bronches, également rattachée à la mucoviscidose (13-14-15-18-19-20-22-108-109-110-151)

Pour appuyer leur argumentation, BERNARD E. et coll. (15-18) exposent le cas de la famille Cor... :

- Madame Cor... bronchite chronique 56 mEq de Cl/l
- H. Cor... (fils) mucoviscidose 58 mEq de cl/l
- P. Cor... (fils) indemne 60 mEq de Cl/l
- F. Cor... (fils) indemne 24 mEq de Cl/l
- Pere Cor... non rapporté

Ainsi, Madame Cor... est considérée comme hétérozygote avec forme respiratoire, un fils, hétérozygote asymptômatique; un fils indemne de toute tare.

Lors de cette publication, les auteurs avaient adopté pour seuil pathologique du chlore, 50 mEq/l et tous les membres de cette famille, sauf le fils indemne, s'intégraient logiquement dans la démonstration.

Seulement, en 1963, L. ISRAEL (102) recule ce seuil à 60 mEq de Cl/l., ce qui remet les données en question : tous les membres, sauf un fils qui se situe dans une zone marginale (donc retestés), ont alors une concentration électrolytique normale.

- 3 - Association broncho-emphysème ulcère

Celle-ci était connue avant la découverte du test de la sueur. Constatée primitivement par le finlandais HIRVONEN (cité par BERNARD E. et coll. 14) LATTS et coll., FAINER et coll. (cités par LEPORE 120), puis par WOOD (cité par BRETON et coll. 26), elle fut confirmée ensuite par de nombreuses publications (14-16-17-22-102-108-109-120-151).

Alors que la fréquence des ulcères s'évalue de 1,6 à 10% dans une population normale, elle est estimée de 18 à 32% (14) chez les broncho-emphysémateux. Constatation qui affermit les auteurs dans la relation de ces affections avec la mucoviscidose.

-4- Hétérozygotes et asthme

HSIA (cité par ANDREWS B.F (3) avait, en 1958, voulu intégrer l'asthme comme forme fruste de la mucoviscidose, par l'intermédiaire de lahaute concentration électrolytique sudorale qu'il avait décelée chez certains asthmatiques. Nous avons vu que de nombreux auteurs n'ont pas confirmé ces travaux et qu'il serait hasardeux de maintenir une relation entre asthme et mucoviscidose.

-5- Hétérozygotes et diabète

Cette relation diabète- mucoviscidose a été particulièrement étudiée par ISRAEL L., CHIMENES et coll. (99-100-101-103) , par KOCH (cité par BUCKIET V. (28), par

KARLISH et TARNOKY (109).

1a/

Cependant, le diabète, rare dans mucoviscidose (91-131-158), est surtout l'apanage des formes prolongées (94) et particulièrement, passé l'âge de 10 ans (177)..

-7- Hétérozygotes et autres manifestations bi-modalités

TOIVONEN 1966 (200), étudiant un groupe de 10 parents hétérozygotes, constate, par le test de la sécrétine, une diminution de la trypsine fécale et duodénale par rapport aux sujets témoins. Il relève ce même phénomène chez les bronchitiques chronique à haute teneur sudorale en électrolytes. Par ailleurs, SWENEY L.R et coll. 1957 (197) par biopsie des glandes muqueuses labiales, ont noté, chez les parents de mucoviscidosiques, des infiltrats éosinophiles, identiques à ceux retrouvés chez les homozygotes assez fréquemment. Malheureusement ces constatations sont rares chez les collatéraux.

Cette notion entre dans le concept d'une "bi-modalité" constatée également par certains auteurs (92-110-154) et par tous ceux qui admettent la mucoviscidose comme forme fruste dans le groupe d'affections que nous venons de considérer , les collatéraux de mucoviscidosiques et les sujets témoins.

2°) De nombreux auteurs, condamnant le test de la sueur quant au dépistage des formes hétérozygotes, on a également enquêté sur la fratrie et l'ascendance des homozygotes.

ANDERSON et FREEMAN 1960 (2), n'avaient constaté aucune différence entre sujets sains, collatéraux et parents d'enfants atteints de mucoviscidose.

SIEGENTHALER P. et de HALLER R. 1963 (182), n'ont pas noté une plus grande incidence de troubles broncho-pulmonaires chez les parents et collatéraux par rapport aux individus bien portants. Par ailleurs (183-185), après administration de 9-alpha-fluorohydrocortisone à 2 emphysémateux, ils retrouvent respectivement 23 mEq/l; et 25 mEq de Na/l; 18 meq de Cl/l, et 35 mEq de Na/l dans la sueur.

MUIR D., BATTEN J. et SIMON G. 1963 (11-12), fixant leur étude à 95 parents d'enfants mucoviscidosiques (48 hommes et 47 femmes) et 94 parents témoins d'enfants souffrant d'une autre maladie indéterminée (45 hommes et 49 femmes), suivant un protocole précis, relèvent dans le premier groupe une incidence de troubles broncho-pulmonaires (asthme,bronchite chronique, emphysème etc...), chez 26% des pères et 8% des mère et, dans le deuxième groupe, une incidence, de ces mêmes maladies chez 18% des pères

et 8% des mères. Les auteurs concluent que la différence n'est pas significative. D'autre part, l'ulcus duodénal est observé chez 3 pères du premier groupe et 2 pères du second.

SHAPPI R. et SIEGENTHALER P. 1964 (161) reprenant 31 bronchitiques chroniques et 33 témoins (anamèse concernant ulcus, diabète, troubles respiratoires) retrouvent dans leurs familles 13 cas chez les premiers et 11 cas chez les seconds. Ils concluent alors que l'état hétérozygote n'exprime pas plus de manifestations broncho-pulmonaires que les sujets sains. Opinion partagée COZETTO F.J et coll. 1965 (46).

HALLET W.Y (1965) (88) dont l'étude porte sur 132 hétérozygotes et 118 témoins a enquêté dans les deux groupes sur l'incidence de maladies chroniques variées, incluant la pathologie rénale, cardiaque, rhumatologique. Il retrouve une fréquence pratiquement identique : 16% d'atteinte chez les premiers contre 14% chez seconds :

- maladies infectieuses : même proportion
- ulcères gastro-duodénaux : 12% (16 sujets) chez les hétérozygotes
  11% (13 sujets) chez les témoins.

3% dans chaque groupe évoquant des signes d'ulcus.

- atteinte broncho-pulmonaire : même incidence dans les deux groupes. Cependant élargissant le cadre de son étude aux parents de ces hétérozygotes, il retrouve 6% d'affections respiratoires contre 3;4% chez les parents contrôles.

DI SANT'AGNESE 1967 (58-60) après une revue de la littérature, rapporte que l'on ne découvre pas de symptômatologie gastro-intestinale, et pulmonaire en plus grande fréquence chez les hétérozygotes. Il cite les travaux d'ORZALESI (57) qui aboutissent à cette même constatation et conclut qu'il n'apparait pas de relation entre ulcère diabète et mucoviscidose. C'est également la conclusion de CARTER C.O. 1967 (33) qui a de même entrepris un relevé de différents travaux.

Récemment BRUSILOW S.W (1970) avec un recul de reflexion suffisant, nie également toute manifestation clinique quelle qu'elle soit, chez hétérozygotes.

DISCUSSION

L'intention d'investir l'état hétérozygote d'expression clinique, se heurte à la divergence de nombreux résultats obtenus par les auteurs. Bien que souvent non statistiquement significative, mais présente cependant, il faut admettre que la proportion d'individus atteints d'ulcus, de maladies broncho-pulmonaires est plus grande dans l'ascendance, la fratrie et la descendance des hétérozygotes que celle d'une population

témoins. (11-12-81-161) Quant à rattacher ces phénomènes à la mucoviscidose, cette décision se heurte, à l'heure actuelle, à trop de contradictions. Si, à l'instar des auteurs partisans d'une forme cliniquement patente chez les hétérozygotes, on se refère au fait que la proportion des porteurs de tare est évaluée de 2 à 5%, on s'étonne d'une différence si peu marquée avec les sujets non porteurs du gène. (11-88).

Par ailleurs DE CLERQ et coll. (40) ont comparé 6 coupes histologiques de bronches, provenant de 6 individus, bronchitiques chroniques et dont la concentration électrolytique sudorale était élevée, à celles d'autres sujets atteints de même affection, mais à tests de la sueur normaux. Ils n'ont retrouvé aucune différence.

Quant au diabète (atteinte endocrine) quel'on veut rattacher à la mucoviscidose (atteinte exocrine) il s'explique mal (9). par ailleurs UHRY et coll. (202) soulignent la différence des lésions anatomo-histologiques entre les deux groupes : altération des ilôts de Langerhans dans le diabète et dilatationskystiques chez les mucoviscidosiques. Certains ont décelé au cours du diabète (202) et des bronchites chroniques (27-198) une insuffisance surrénale. Il semble cependant que les fonctions surrénales de la plupart d'entre eux soient normales (41-183-185).

On peut reprocher à la plupart des observations rapportées d'être incomplètes; il s'en dégage que le test de la sueur est considéré plus comme une référence dogmatique que comme objet de confirmation. Ainsi les enquêtes familiales sont rarement communiquées (ou entreprises) et on se préoccupe plus semble-t-il, de rechercher dans la fratrie, l'ascendance ou la descendance, la fréquence des ulcères , diabète et manifestations respiratoires plutôt que de dénombrer la présence des homozygotes . On peut également déplorer la carence de répétition des tests. Cette absence de protocole préci peut être à l'origine de nombreux conflits.

En fait, il se peut que l'état hétérozygote puisse être à l'origine d'une augmentation électrolytique sudorale et de certaines manifestations cliniques; seulement, le test de la sueur est insuffisant à le démontrer (57-92-147).

d'autre part, les bronchites chroniques, diabètes, ulcères, peuvent s'expliqu par une autre pathogénie (154-200-202). Enfin, il faut toujours rapporter les concentrations au débit sudoral.

Il se peut que les découvertes de SPOCK (190-191), de BOWMAN (23-24) pratiqué à grande échelle, permettent de conclure et de mettre fin à ces litiges.

Nous concluerons en citant J. BRUN 1966 (27) : "en pratique il faut bien se garder de considérer que tous les cas tardifs de broncho-emphysème sont d'origine

génétique ou constituent des cas, révélés tardivement, d'une mucoviscidose latente, car des facteurs acquis peuvent entraîner la positivité de certains tests objectifs de la mucoviscidose.

En vérité, les faits que nous avons colligés tendent à nous faire admettre qu'il y a une association possible avec certains éléments qui caractérisent la mucoviscidose, mais c'est tout".

D - Mucoviscidose de forme prolongée et de l'adulte.

a) Généralités.

L'apparition de la mucoviscidose après l'âge de 10 ans ne survient que dans 6,5% des cas (MANDE R. et coll. sur 120 observations (131).

DI SANT'AGNESE (57) admet qu'elle peut être reconnue jusqu'à l'âge de 20 à 30 ans, au delà il faut soumettre ce diagnostic à un solide esprit critique.

L'importance du nombre d'interferences qui interviennent dans la régulation ionique sudoripare chez l'adulte fait que l'on doit être très prudent...

On peut distinguer 2 "catégories" de mucoviscidose :

- celles qui sont connues depuis l'enfance mais dont une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie a permis un traitement approprié et une survie plus longue (mais dans les formes de sévérité modérée (42-91-175-177).

- celles qui s'individualisent par des manifestations atténuées, partielles, mono ou pauci symptômatiques, où le début est souvent tardif, l'intensité des symptômes faibles ou modérée et l'évolution réduite (131-12-42-103-107-138-182-185-177).

Lorsque la haute teneur électrolytique sudorale s'harmonise avec l'ensemble du tableau clinique et biologique et d'autre part, avec une anamnèse familiale satisfaisante, la mucoviscidose est certaine. (Le cas le plus frappant est certainement celui qui est rapporté par MARKS et ANDERSON 136). Mais lorsque ce test demeure le seul lien objectif pour rattacher broncho-pneumopathie et stéatorrhée à la mucoviscidose, l'affirmation devient plus délicate (20-31-98-149) d'autant plus que certaines publications ne communiquent les résultats que d'un seul test (35-80-84-136), exprimant parfois des concentrations électrolytiques considérables (GOODMAN :197 mEq de Cl/l 80) et nous avons vu (64-65) que les plus hautes concentrations tendent vers l'isotonicité au plasma; des concentrations plus élevées doivent suggérer une erreur de technique. Il faut alors, outre sa répétition et l'exigence d'une teneur électrolytique suffisante

se tourner vers les autres tests à visée diagnostique :

- Biopsie rectale
- Régime désodé; administration d'aldostérone (bien que ces moyens soient déconseillés par DI SANT'AGNESE en partique clinique).
- Anamnèse familiale détaillée,
- Etude de l'activité enzymatique du contenu duodénal .

Le résultat de ces diverses investigations permettra ou non d'affirmer qu'il s'agit d'une mucoviscidose ou d'un "syndrome qui lui ressemble" (27-40-198).

Ainsi, la quantité restreinte d'observations communiquées par les auteurs, semble démontrer que la mucoviscidose est une maladie rare chez l'adulte (182).

b) Existe-t-il des formes dissociées de mucoviscidose.

On sait que 15 à 20% des sujets peuvent avoir un déficit pancréatique, absent dans l'enfance, pour s'extérioriser plus tardivement à l'âge adulte (86) ou demeurer latent indéfiniment (55).

Les observations à ce sujet paraîssent peu nombreuses : SIEGENTHALER P. et de HALLER R. (182) rapportent les cas d'un adolescent de 17 ans et d'unefemme de 61 ans souffrant d'une atteinte pancréatique isolée (déficit enzymatique)Chez cette dernière, une moyenne de 5 tests donne 158 mEq/l pour le sodium et 123 mEq/l pour le chlore.

L'interprétation est délicate. DI SANT'AGNESE affirme qu'un individu atteint de mucoviscidose manifeste ou manifestera une symptômatologie pulmonaire (53).

GUP A.M. et BRIGGS G.W communiquent le cas d'un adolescent de 18 ans, sans aucun antécédent familial de cette tare, bien portant, mais dont les résultats des tests de la sueur se situent autour de 60 mEq de Cl/l, non influencés par la 9-alpha-fluorohydrocortisone. Les auteurs avaient conclu à une forme de mucoviscidose à forme exclusivement sudoripare. Une telle interprétation est certainement assez audacieuse. (cf. tableau).

AUTEURS	ANNEE	AGE	SEXE	Nbre	ENQUETE FAMILIALE	TEST de la SUEUR Cl (mEq/l.)	TEST de la SUEUR Na (mEq/l.)	AUTRES EXAMENS SPECIFIQUES (1)	APPARITION DES SYMPTOMES
HELLERSTEIN	1946	35							
PUGSLY et SPENCE	1947	17							
KOHL	1948	17							
DICKEY	[illegible]	[illegible]							
BURNARD	[illegible]	[illegible]							
MAC INTOSH	[illegible]	[illegible]		[illegible]					
[illegible]	[illegible]								
FRAZIER et ROWE	1953	18		1					
BROWN et SMITH	[illegible]	[illegible]		[illegible]					
MARX et [illegible] (136)	1960	46	M	1	1 frère mort-né; 1 frère mort en bas âge; 2 sœurs B.P.; Sœur de sa mère; 3 enfants 4 décès (accidents respiratoires).	71	85	[illegible] global au tubage duodénal	[illegible] pneumopathie)
ISRAEL-ASSELIN CHEBAT, LECHIEN (97)	1960	20	M	1	Histoire de la famille négative	2 tests > 90	—	Cl Na de la sueur parotidienne normal.	[illegible] -tion bronchique
BALL, ELLIS, JONES (6)	1961	20	F	1	Aucune M.V dans la famille. Père et 1 oncle : Asthme	colorimétrie 102,5	101	Déficit enzymatique au tubage duod. Iod. provoq. dans les limites de la normale Déficit lipase; Trypsine fécale +	Peu après la naissance, infec[illegible] respiratoire
[illegible] et coll. (55 bis)	[illegible]	[illegible]	F	1		[illegible]	[illegible]	[illegible] par le régime desodé.	15 ans. bronch[illegible] pneumopathie + Selles graisseuses
CECE, HENRY et [illegible] (35)	1962	41	M	1	3 collatéraux morts en bas âge étiologie [illegible]				
POLGAN et DENTON	1962	21 20 24		2 1 1					
NICE.e.M (149)	1963	55 52 34		1 1 1	Non rapportée	[illegible]	[illegible] tions		
CABANEL, VOOGT et RAMBAUD (29-30)	1966	26	M	1	Père D.C.D 40 ans emphysème	70-80	77-90	Diminution activité lipasique pancréatique	10 ans. bronchites à répétition

AUTEURS	ANNEE	AGE	SEXE	Nbre	ENQUETE FAMILIALE	Cl (mEq/l.)	Na (mEq/l)	AUTRES EXAMENS SPECIFIQUES (1)	DES SYMPTOMES
BRUN J; BIOT.N JALLADE S. et coll. (27)	1966	22	F	1	MV dans la famille	76 - 80	—	Deficit Lipasique	10 ans, broncho-pneumonie
		33	M	1	impossible	94 - 104	—	—	7 ans, broncho-emphyseme
		Adulte	M	1	3 frères morts bas âge; 3 enfants B.P (1 test = 92 mEq de Cl/l.).	90, 96, 157	—	—	20 ans bronchorrhé
CORTES E.O (42)	1966	21 (DCD)	M	1	[illegible]	↗	↗	[illegible]	8 mois
		16	M	1	non rapportée	↗	↗	..id..	4 ans
		23 (DCD)	F	1	—	↗	↗	peu de modifications du test après regime desodé	—
		—	M	1	frère d'un sujet MV	↗	↗	carotène diminué	13 ans
		18 (DCD)	F	1	tante → 3 enf. M.V; Mère 3P; Père DCD (?) 3 frères asthme chronique	16-55-96 40		—	7 ans
		29		1	non rapportée	127	—		—
[illegible]	1967	23	M	1	R.A.S	[illegible]	—	[illegible]	[illegible]
		13	F	1	R.A.S	[illegible]	—	[illegible]	[illegible]
		51	F	1	R.A.S	197	—	id.	—
CABANEL, VOOGT et RAMBAUD (31)	1968	64	M	1	Peu de renseignements [illegible] en bas âge.	[illegible]	[illegible]	—	[illegible] chronique
KALSERMATTEN J.P (107)	1968	30	F	1	Sans histoire (R.A.S)	[illegible]	[illegible]	—	Troubles digest. et resp. sans enfan[illegible]
		22	M	1	3 sœurs B.P; 1 frère suspect M.V	133	97	—	_ id _
GRANDCHAMP A. et coll. (74)	1968	21	F	1	—	—	123	Viscosité du suc pancréatique; peu d'influence aldostérone + régime désodé	7 ans
		36	M	1	2 cousins morts en bas âge (pneumopathie)	—	121, 3	_ id _	28 ans
[illegible] et coll. ([illegible])	1968	20 (DCD)	M	1	—	129-144	—	iodurie négative	
IONAS PANCU L. et coll. (103 bis)	1969	12	M	1	1 frère bronchite + steatorrhée	141-90	83-84	activité enzymatique pancreatique diminuée	6 ans diarrhée

(1): Les examens radiologiques pratiqués montraient tous des desordres broncho-pulmonaires.

Tableau XXV

-E- Le test de la sueur étant insuffisant à la discrimination hétérozygotes de nouvelles perspectives sont ouvertes.

1° Diminution de la trypsine fécale et duodénale

Nous avons vu que TOIVONEN S. (200) avait observé une concentration en trypsine dans le contenu duodénal et fécal plus basse chez les parents d'enfants atteints de mucoviscidose que chez les sujets témoins. Même phénomène chez les bronchitiques chroniques à haute teneur électrolytique sudorale. Cependant l'échantillon des porteurs de tare (10 parents) est beaucoup trop petit et demande confirmation par des travaux ultérieurs.

2° Concentration du sodium et du potassium dans les rognures d'ongles des mains et des pieds

KOPITO L., MAHMOODIAN, SHWACHMAN H. et coll 1965 (114), ont observé que les ongles et les cheveux des mucoviscidosiques avaient une concentration en chlore et en sodium très augmentée, augmentation analogue à celle retrouvée dans la sueur. Aucune différence entre ongles des doigts et des orteils ne semble avoir été appréciée (4). Nous décrirons brièvement la technique (d'après ANTONELLI M. et coll. 1969 (4).

- les ongles (doigts et orteils) sont coupés, mis dans une fiole de plastique scellée; celle-ci est placée dans un tube pyrex et chauffée à 600°C pendant 2 heures. Enfin on procède à l'incinération.

- Addition de 47,5 ml d'eau distillée et 2,5ml de Lithium pour 100 ml d'ongle.
- Poids d'ongle nécessaire : 20 mg.
- Dosage du sodium et du potassium au photomètre de flamme.

RESULTATS

-a- Homozygotes

Les valeurs obtenues paraissent nettement tranchées d'avec celles des sujets témoins (voir tableau XXV) 147 des 149 homozygotes testés par KOPITO L. et coll. avaient des concentrations en sodium et potassium élevées;

Résultats approximativement identiques relevés par ANTONELLI et coll.

Cependant, BOCK H., KOCH E. , STEPHAN U. et coll. 1967 (21), bien que retrouvant des concentrations en sodium 3 fois plus grandes que celles des témoins, observent

un chevauchement beaucoup plus important qu'avec le test de la sueur : ainsi 1/5 du groupe contrôle se range dans les valeurs des mucoviscidosiques et 1/3 de ces derniers s'intègrent dans les limites voisines de la normale.

-b- Hétérozygotes

KOPITO et coll. avaient classé les collatéraux en deux groupes :

- 25 enfants dont les valeurs étaient identiques à celles des témoins de même âge.
- 34 dont les valeurs s'identifiaient à celles des homozygotes (dont 5 résultats marginaux). Ces auteurs avaient conclu que ce dernier groupe illustrait les hétérozygotes.

ANTONELLI et coll. (4) constatent une répartition identique entre les deux groupes (quoique plus étendue chez les parents).

Ce phénomène s'explique par la décroissance de la concentration en sodium unguéale qui varie en fonction inverse de l'âge.

-c- Existe-t-il une corrélation entre concentration en sodium unguéale et sudorale ?

SHWACHMAN H. et KOPITO L. 1967 (176), après exploration de 3 générations issues de 2 collatéraux selectionnés, n'ont noté aucune correspondance entreles résultats de ces 2 types d'investigation.

Par ailleurs, ANTONELLI et coll. (4), ont effectué un test de la sueur sur tous les collatéraux qui présentaient une haute concentration sodée unguéale : aucune valeur n'excédait 50 mEq de Na/l.

Ainsi, étant donné le chevauchement des courbes (surtout marqué entre parents et témoins) et surtout l'absence de correspondance des concentrations sodées unguéales et sudorales, il résulte que cette méthode est insuffisante pour détecter les porteurs de tare. Une participation génétique n'est pas impossible, cependant,mais reste à démontrer par des méthodes biochimiques plus spécifiques.

Quelques résultats dans le tableau XXVI.

3°) Un facteur qui parait présent dans la sueur de tous les homozygotes testés ainsi que des hétérozygotes confirmés et de quelques témoins a été identifié par SPOCK A. et coll. (190-191) et par BOWMAN B.H , LOCKHART L.H et MAC COOMBS (23-24).

AUTEURS	ANNEE	CONCENTRATION Na UNGUEALE (mEq/1)														
		Mucoviscidosiques			Parents de MV			Collat. de MV			Enfants B.P			Adultes B.P		
		Nbre	Moy.	Ext.	Nbre	Moy.	Ext.	Nbre	Moy.	Ext.	Nbre	Moy.	Ext.	Nbre	Moy.	Ext.
KOPITO L. et coll (114)	1965	145	85	18-300	81	26	8-140	60	47	8-120	31	25	2-121	24	12	2-65
SHWACHMAN H. et coll. (176)	1967	242	232	81-610	171	74	11-350	184	103	10-320	63	66	11-290	51	51	11-150
FEIGELSON J. et coll. (68)	1960	1	202	-	-	-	-	1	142,6	-	-	-	-	1	?29,8 (1)	-
ANTONELLI M. et coll. (4)	1965	-	173	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(1) la femme adulte citée par FEIGELSON est supposée indemne de toute tare.

Tableau XXVI : Résultats, selon quelques auteurs, des concentrations unguéales du sodium chez des sujets atteints de mucoviscidose, leurs parents et collatéraux , comparés à des enfants et adultes bien portants.

a) Les expériences de SPOCK ont été pratiquées sur un fragment d'épithélium de lapin (trachée), incubé à 37° pendant 4 jours dans du sérum de lapin à pH 7, 4 et additionné de pénicilline plus streptomycine.

Une goutte de sérum de mucoviscidosique (75 sujets au total), est mis au contact de tissu. Le battement des cils vibratiles, de réguliers, deviennent alors désordonnés et asymétriques dans un délai de 5 à 10 minutes. Ce phénomène se prolonge pendant au moins une heure.

Seulement 7 sérum de parents des précédents (sur un total de 25 individus) réagirent avec l'épithélium. Par contre, la fraction globulinique de 18 sérums restant, qui n'avaient donné lieu à aucune manifestation, entraîna une perturbation dans le mouvement ciliaire.

On isole cette même fraction globulinique de 25 témoins comportant des agammaglobulinémiques , asthmatiques, leucémiques, bronchiectasiques, syndrome coeliaque, cirrhose du foie, diabétiques, eczéma , pancréatite, pneumonie récurrente, arthrite, rhumatoïde, sarcoïdose et rhume des foins. De tous ces sujets il n'y eut qu'une seule réaction positive.

SPOCK A. et coll. cherchèrent alors une similitude de résultats entre la présence de ce facteur et la positivité du test de la sueur. Ainsi chez les 7 parents dont le sérum entier a pu entraîner une dyskinésie ciliaire, la concentration chlorée

sudorale s'étalait de 30 à 68 mEq/l pour une moyenne de 35 mEq/l.

Parmi le groupe témoin, celle-ci variait de 20 à 68 mEq. de Cl/l . Quant à l'adulte témoin dont la réaction ciliaire a pu être reproduite, son test de la sueur s'est avéré strictement normal.

Ce fait est d'importance car il objective la présence effective de ce facteur :

- chez tous les mucoviscidosiques testés
- Chez tous leurs parents, mais dont la concentration sérique serait moindre.
- Chez un seul des 25 témoins, ce qui sous entendrait une révélation hétérozygote, dont la fréquence serait parfaitement conforme à l'incidence du gène dans la population.
- Les individus qui souffrent de maladie dont les symptômes rappellent la mucoviscidose, n'altérent pas les battements ciliaires.

On doit cependant souligner que cette dyskinésie ciliaire n'a jamais pu être reproduite in vivo. (L'application de sérum de mucoviscidosique sur un polype nasal, n'a donné aucun résultat).

b) BOWMAN B.H et coll. (23-24) ont axé leur étude sur des branchies d'huîtres: celles-ci sont bordées par un épithélium vibratile dont les battements sont réguliers.

L'addition de quelques gouttes de sérum de mucoviscidosique sur les branchies, entraîne une inhibition de ces battements ainsi qu'un rejet de débris par l'animal, ce qui forme un monticule.

Un phénomène identique a été constaté par BESLEY G.T.N. et coll. 1969 (cités par les auteurs) sur des branchies de moules d'eau douce.

RESULTATS.

- Le sérum de 47 enfants atteints de mucoviscidose entraîne une inhibition ciliaire après un contact de 0 à 30 minutes (en fait moins de 25 minutes).
- Le sérum de 19 hétérozygotes après 5 à 35 minutes
- Le sérum de 25 allergiques; aucune modification des battements ciliaires après 40 à 50 minutes de contact.
- Le sérum de 39 adultes témoins : même constatation hormis 2 sujets qui inhibèrent les mouvements ciliaires au bout de 30 minutes. (lors d'une deuxième étude (24) les auteurs ont précisé que cette inhibition, provoquée par le sérum des témoins, s'établissait après 38 minutes de contact).

Ces expériences pratiquées avec la salive des mêmes sujets, reproduisaient des résultats identiques.

Cette inhibition ciliaire n'a, semble-t-il, aucun rapport avec l'âge, le sexe

e t le degré de gravité de la maladie.

BRUSILOW S.W. (27) qui cite BOWMAN , expose que sur 100 adultes contrôles, il y avait eu 3 réactions positives (ce qui serait également conforme à l'incidence de la tare dans la population).

Il ne semble pas que ces investigations aient été confrontées avec le test de la sueur.

Comme dans les constatations de SPOCK, il apparait que la concentration sérique de ce facteur n'est pas identique chez tous les sujets et, en particulier, chez les hétérozygotes.

c) Nature de ce facteur.

SPOCK et BOWMAN ont conclu qu'il s'agissait d'une globuline gamma

-1- Par chromatographie, sur Sephadex G.200, du sérum de sujets homozygotes de la tare, SPOCK a isolé 2 fractions actives sur les battements ciliaires : la première est une globuline gamma de haut poids moléculaire (supérieur à 200.000), très active; la seconde est une protéine diffusant entre les globulines et l'albumine, moins active et dont le poids moléculaire est voisin de 60.000.

-2- BOWMAN et coll., après séparation du sérum des homozygotes et des porteurs de tare, en plusieurs fractions, constatent que la fraction "B" inhibe de façon constante les battements ciliaires.

Par immuno-électrophorèse, cette fraction B de ces sérums s'est avérée être une Ig. G, thermolabile, non dialysable.

Ainsi, ces découvertes, élargies à un échantillon d'individus plus étendu, permettront de confirmer si, réellement, le dépistage des hétérozygotes est possible, grâce à la présence de ce facteur sérique et s'il existe une incidence génétique entre certains symptômes et la présence d'une concentration électrolytique élevée. D'après SPOCK il ne semble pas qu'il existe de concordance (190-191).

-4- Mise en évidence de taches métachromatiques cytoplasmiques

DANS et BEARN, cités par BRUSILOW (27), ont cru pouvoir discerner une autre méthode dans la discrimination des hétérozygotes.

Par la culture des fibroblastes, ils ont pu observer les taches métachromatiques

intra cytoplasmiques chez tous les hétérozygotes (parents) et chez l'un des 87 témoins. En élargissant le cadre de leur étude à l'ascendance de ces hétérozygotes et à leurs collatéraux, ils ont pu conclure qu'il s'agissait réellement d'un gène autosomique récessif. Par ailleurs étant donné qu'ils ont retrouvé 2 types de métachromasies (vésiculaires et diffuses) ils ont déduit que les phénomènes cliniques de la maladie devaient être la conséquence d'au moins 2 anomalies biochimiques. (bien qu'il ressorte de ces explorations un phénomène plus tissulaire qu'humoral).

Cependant TAYSI et coll. cités également par BRUSILOW 1969, ont observé des taches métachromatiques intra cytoplasmiques chez 30% d'une population témoin... fait qui contraste avec les travaux précédents.

ainsi, avant de prendre en considération ce principe, il faut attendre la confirmation d'autres travaux, qui apporteront peut-être plus de clarté quant à ce mode de détection des hétérozygotes.

Mais de grands espoirs sont fondés sur les travaux de SPOCK et BOWMAN.

CHAPITRE V

OBSERVATION DE LA PETITE Thérèse MOU...

Thérèse MOU... est la cadette d'une fratrie de 5 enfants bien portants. Elle naît le 5 Septembre 1967, au terme d'une grossesse marquée par un éventuel contact de rubéole au cours du 1er trimestre, d'une mère bien portante et d'un père gitan. L'accouchement se serait passé sans histoire et l'enfant aurait crié immédiatement.

Son poids de naissance : 2,540 kg.

Thérèse MOU... entre dans le service du Professeur WEILL le 11 octobre 1967 (à l'âge de 1 mois), pour des vomissements et une éruption purpurique qui n'a pas reçu d'étiologie précise.

Au cours de son hospitalisation sont apparus des troubles ventilatoires du poumon gauche, avec, à l'auscultation râles crépitants, diminution du murmure vésiculaire et opacité du poumon gauche. On évoque alors une staphylococcie pleuro-pulmonaire qui paraît écartée en raison de l'évolution. Pas d'hyperleucocytose appréciable à la lecture de l'hémogramme; pas d'épanchement pleural à l'examen radiologique.

Les épisodes respiratoires se reproduisent, tantôt dans le poumon gauche, tantôt dans le droit, de gravité variable, plus ou moins bien supportés (avec polypnée, tirage, cyanose à ce moment).

Ces manifestations prédominant à gauche, on décide de pratiquer une bronchoscopie. Celle-ci objective une "suppuration bronchique diffuse, sans aucune anomalie de l'arbre respiratoire".

Devant la répétition de ces épisodes, leur rétrocession plus ou moins complète, on s'oriente vers le diagnostic de mucoviscidose possible.

- aucune stéatorrhée n'est constatée.

- des épreuves digestives sont pratiquées et reviennent normales, notamment le test de SHAWCHMAN dont la positivité est présente jusqu'à la dilution au 1/40ème.

- un premier test de la sueur , le 10 novembre 1967, donne 58 mEq de chlore/l.; zone marginale, aussi est-il répété le 2 décembre 1967 etmontre 46 mEq de chlore/l.

- malgré la présence de ces résultats apparemment normaux, le diagnostic de mucoviscidose est maintenu et le traitement spécifique institué :
  - aérosols de propylène glycol
  - aérosols de N.acetyl. cystéine (Mucomist*) 2 fois par jour
  - séances de kinésithérapie 2 fois par jour
  - antibiotiques (0,25 g de staphylomycine)

Le 7 décembre 1967, Thérèse MOU... contracte une varicelle et est envoyée à l'hôpital Claude BERNARD jusqu'au 27 décembre 1967. Au cours de son séjour,un autre test de la sueur est pratiqué et le résultat obtenu semble compatible avec la mucoviscidose : 80 mEq de Cl/1.

Le 2 janvier 1968, nouveau test : résultat décevant quant à l'hypothèse admise : 25 mEq de Cl/1; une "insuffisance de technique" est soulevée et le diagnostic confirmé.

Thérèse MOU... est envoyée à l'hôpital Léon Bernard à Limeil-Brévannes dans le service du Professeur LEPERQ, le 9 janvier 1968, pour traitement continu de mucoviscidose.

Les épisodes broncho-pulmonaires persistent malgré un traitement antibiotique intensif.

La courbe de poids est péjorative et l'enfant ne prendra que 2 kg en l'espace de 2 ans.

Cependant les accès fébriles sont peu fréquents.

Aucune stéatorrhée , aucune diarrhée ne sont constatées.

Des examens complémentaires sont demandés :

Les tests de la sueur montrent, jusqu'à une certaine époque, des concentrations hautement pathologiques:

- 13.1.68 : 120 mEq de Cl/1
- 22.1.68 : 72 mEq de Cl/1
- 27.1.68 : 78 mEq de Cl/1
- 13.2.68 : 65 mEq de Cl/1
- 17.2.68 : 6[illegible] mEq de Cl/1
- 18.9.68 : 11[illegible] mEq de Cl/1
- 2.3.68 : 76 mEq de Cl/1
- 5.4.68 : 87 mEq de cl/1

(tous les échantillons comportaient un poids de sueur supérieur à 100 mg).

Les différents hémogrammes ne montrent pas d'hyperleucocytose notable aucune anémie ni aucune perturbation de la formule sanguine.

Un examen des expectorations bronchiques (obtenues au cours d'une séance de kinésithérapie) révèle la présence de proteus, steptocoque non hémolytique et pyocyanique.

La recherche de l'activité trypsique fécale s'est toujours (sauf une fois) montrée positive à des dilutions du 1/10ème au 1/40ème.

Le bilan hépatique montre :

- thymol : 0,2 U ML
- kunkel-zinc : 14 U V
- hunger : (-)
- SGPT : 15 U
- SGOT : 15 U
- cholestérol total : 1,5 g/l
- cholestérol estérifié : 0,94 g/l
- phosphatases alcalines : 3,7 U P.N.P

$$\frac{E}{T} = 0,63$$

L'E.C.G est normal.

L'iodurie provoquée n'objective aucune élimination urinaire d'iode 'examen qui ne paraît pas avoir été répété, et la contre-épreuve non pratiquée).

Elargissement du traitement cependant, et, début avrit 1968 :

- viokase 4c/jour
- trypsine 4c/jour

(on doit noter que depuis son entrée à Brévannes, 1g. de CINA par jour est ajouté à son régime normalement salé).

Le séjour de l'enfant a été émaillé de 2 accidents :

- une otite bilatérale qui, semble-t-il , a bien répondu au traitement antibiotique (l'examen O.R.L. ne signale pas de polypes dans les fosses nasales, ni de sinusite).

- une infection urinaire à proteus qui, a également bien régressé sous antibiothérapie et le compte d'Addis, répété deux fois, dément toute atteinte rénale :

- 40 et 113 /H.M
- 120 /L.M

Dans une période se situant aux alentours du 31 janvier 1969 (l'enfant a alors 17 mois), l'état de Thérèse MOU... semble s'améliorer : les accidents broncho-pulmonaires s'espacent (répondant mieux aux antibiotiques) ;
l'accroissement pondéral s'amplifie progressivement.

Cette amélioration persiste, tant et si bien que l'on commence à douter de

l'authenticité de cette mucoviscidose :

- l'auscultation pulmonaire est normale
- de même que les examens radiologiques
- la stéatorrhée n'est toujours pas constatée

Trois tests de la sueur sont alors réalisés et reviennent dans les limites de la normale :

- 50 mEq de Cl/l le 8 avril 1970
- 36 mEq de Cl/l le 15 avril 1970

à Brévannes

et 48 mEq de Cl/l à l'hôpital Trousseau.

Le diagnostic de mucoviscidose est alors récusé, le traitement suspendu et la petite Thérèse MOU... est renvoyée dans sa famille le 22 juin 1970 (l'enfant a alors 2 ans et 9 mois et a subi 2 ans et 8 mois d'hospitalisation).

Quatre jours après sa sortie, nouveau et bref séjour dans le service du Professeur LEPERQ, pour diarrhée avec accès thermique (40°) nécessitant une perfusion.

- l'auscultation pulmonaire est cependant normale
- une coproculture révèle une shigelle : Shigella Flexneri. Un traitement antibiotique approprié (Gentamycine) permet la guérison rapide de cette diarrhée infectieuse. L'apyrexie est acquise en 3 jours et la sortie est décidée le 2 août 1970.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

Devant les épisodes de bronchopathie à répétition, de début précoce, peu ou pas influencés par le traitement, chez un nourrisson non hypogamma-globulinémique, l'orientation s'est fixée vers une mucoviscidose; cette attitude semble discutable :

Outre les tests de la sueur dont les résultats suscitent une vive réaction critique et dont l'authenticité est douteuse, comme nous le verrons, pour certains, les seuls critères objectifs résidaient dans une épreuve d'iodurie provoquée positive (examen légitimement indiqué, de conditions et d'interprétation difficiles et qui n'a pas été répété). La positivité de ce test prête également à discussion étant donné qu'il n'a jamais été fait mention d'un déficit lipasique biliaire et que, par ailleurs, les investigations n'ont jamais été vérifiées par une contre-épreuve. Cependant, de tels résultats ont, semble-t-il, déjà été constatés dans certaines pneumopathies du nourrisson (50).

L'enquête familiale est négative; 4 autres enfants, se portent bien; l'histoire des collatéraux et des ascendants parentaux n'est pas rapportée, mais, un interrogatoire plus approfondi n'a sans doute pas pu être entrepris, compte tenu des difficultés idiomatiques.

La présence de stéatorrhée; l'absence d'activité enzymatique n'ont jamais été constatées (sauf une fois : carence d'activité enzymatique fécale...) Ce déficit peut, cependant, manquer dans 15 à 20% des cas (86) et dépend du pH des selles.

Un dernier fait, mineur, peut également être signalé : l'absence de staphylocoque doré, à l'examen du mucus ou pus bronchique, que l'on retrouve si souvent (86) dans les mucoviscidoses.

La conclusion s'appuie, enfin, sur l'évolution trop favorable où cette enfant rejoint sa famille guérie de sa "mucoviscidose".

Ainsi, le seul argument du diagnostic reste la positivité du test de la sueur pratiqué à l'hôpital Claude Bernard; les tests de l'hôpital Bretonneau ayant conclu à une technique défaillante; cette erreur technique s'est répétée à plusieurs reprises à l'hôpital Léon Bernard.

Pourquoi une telle positivité ?

Chez l'enfant, nous l'avons vu, et en particulier chez le nourrisson, une concentration sudorale supérieure à 60 mEq/l en chlore (27) et en sodium (32-129) est rare étant donné l'insuffisance du débit (en supposant que les fonctions surrénaliennes soient normales et en tenant compte de la variabilité d'un test à l'autre.

Cette variabilité , dont les écarts d'un test à l'autre surprennent parfois lorsque les conditions sont les mêmes ; ainsi, dans une mucoviscidose confirmée, où les électrolytes sudoraux sont peu influencés on a pu constater des valeurs normales. BRETON et coll. (26), donnent un aperçu de quelques unes de ces variations :

D... Thérèse : 73,3; 31,5 ; 100; 100; 100; 100; mEq de Cl/l

B... Anita : 40 ;81, 5 ; 67 mEq de Cl/l

On peut se demander s'il s'agit réellement d'une fluctuation normale de la maladie... ou anormale de la méthode.

En dehors de toute considération sur les différentes techniques utilisées, que peut-on retenir dans le cas de Thérèse MOU...

Bien que discutés, certains états pathologiques aigus, susceptibles d'augmenter la température centrale et cutanée, et par là, d'influencer les électrolytes par l'augmentation du débit sudoral, ont déjà été soulignés. ANDERSON et FREEMAN (2), utilisant le chlorure de métacholine comme inducteur sudoral, ont retrouvé 2%, sur un échantillon de 100 enfants au-dessous de 15 ans, atteints de pneumo-bronchopathies diverses, de valeurs excédant 60 mEq de Cl/l cette constatation est controversée par LEVIN S.(I), dont la limite supérieure n'excède pas 46 mEq de Cl/l. chez des enfants de moins de 2 ans atteints de maladies diverses et par SHWACHMAN H.(I) (172), dont la limite supérieure n'excède pas 52 mEq de Cl/l chez 1953 enfants de 3 mois à 3 ans. Tous les tests de la sueur,cependant,ont été pratiqués, en dehors de tout état fébrile et de diarrhée. (cf. tableau).

(I) LEVIN S. et SHWACHMAN H. utilisaient l'ionophorèse de la pilocarpine.

cependant, ont été pratiqués en dehors de tout état fébrile et de diarrhée. (cf. tableau 28)

HOPITAL OU A ETE EFFECTUE LE TEST	DATE	POIDS DE SUEUR	CONCENTRATION EN CHLORE (mEq/l.)	TEMPERATURE RECTALE	PRESENCE DE DIARRHEE	AGE (mois)	METHODE
BRETONNEAU	10.11.67	—	58	—	—	2	CALORIQUE
	2.12.67	—	46	—	—	3	"
	2.1.68	—	25	—	—	4	"
CLAUDE BERNARD	12.67	—	80	—	—	3	FISOSTINE
LEON BERNARD (BREVANNES)	13.1.68	135	120	37,2	0	4	Fisostine
	21.1.68	700	72	37,2	0	4	"
	27.1.68	—	87	37	0	4	"
	31.1.68	434	65	37	0	4	"
	17.2.68	261	65	36,8	0	5	"
	2.3.68	100	76	37,5	0	6	"
	5.4.68	332	77	37,2	0	7	"
	18.2.68	— !	111	36,8	0	12	"
	31.5.70	insuffisant	—	—	—	—	
	8.4.70	790	50	36,7	0	30	CALORIQUE
	14.4.70	—	36	37,4	0	31	"
TROUSSEAU	4.70	—	61	—	—	—	ionophorese de la pilocarpine
	4.70	—	54	—	—	—	"
	29.4.70	—	48	37,2	0	31	CALORIQUE
LEON BERNARD (BREVANNES)	6.6.70	insuffisant	—	—	—	33	CALORIQUE
	10.6.70	490	55	—	0	33	CALORIQUE

TABLEAU XXVII Resultat du test de sueur et de la concentration en chlore dans differents hôpitaux en tenant compte de la température rectale et de l'état [illegible]

Une telle moyenne , soit 68,27 mEq de Cl/l sur un total de 15 tests rend presque superflu de considérer l'influence journalière et saisonnière.

Par ailleurs, nous avons vu que certains épisodes pathologiques pulmonaires (broncho-emphysème, dilatation des bronches cylindriques), pouvaient entraîner une perturbation ionique sudorale; étant donné l'évolution favorable, les résultats radiologiques et bronchoscopiques, on ne peut soulever pour la petite Thérèse MOU... de tels diagnostics.

Bien qu'aucune maladie ne puisse prêter à confusion avec une mucoviscidose (SHWACHMAN H. et coll. 169) l'insuffisance surrénale peut élever considérablement les valeurs électrolytiques (comme nous l'avons vu). Mais il ne semble pas ,ici, que les signes cliniques qui s'y rattachent aient été constatés et qu'aucune exploration n'ait été tentée. Sur ce point il aurait été séduisant, tout en connaissant les dangers, d'envisager un régime hyposodé (bien que déconseillé en pratique par DI SANT'AGNESE, comme aide au diagnostic).

Quelques cas d'anomalies sudorales ont été rapportés dans l'hypotrophie (43-59-86-156)(car le poids de Thérèse MOU... atteignait à peine 6kg à l'âge de 8 mois). REPESSE G. (156) rapporte le cas d'un enfant hypotrophique , avec troubles de ventilation pulmonaire, dont les résultats de test de la sueur exprimaient 136 mEq/l pour le chlore et 145 mEq pour le sodium, (en admettant que dosage, induction et recueil n'aient donné lieu à aucune erreur, car les teneurs paraissaient très proches de l'isotonicité plasmatique, dont nous avons vu qu'elle ne pouvait pas être dépassée), et 3 mois plus tard, ces chiffres tombaient à 16 mEq Cl/l.

De très rares cas ont été rapportés par SHWACHMAN H. (169) où, après avoir constaté des signes suspects de mucoviscidose et de hautes valeurs électrolytiques sudorales, confirmés par des tests répétés, on a pu voir revenir ces valeurs au voisinage de la normale avec l'amélioration de la maladie initiale. Nous n'avons pas retrouvé de détails concernant ces observations mais, dans les grandes lignes, elles s'identifient assez bien avec notre cas.

Des familles ont été reconnues avoir génétiquement (86-171-) une transpiration plus concentrée en ions que d'autres. Ce même fait, quoique discuté, comme nous l'avons vu, a également été rapporté chez les hétérozygotes de la tare (cette constatation n'a pas encore reçu d'explication précise). Ne connaissant rien de la famille de Thérèse MOU.. si ce n'est que tous les autres enfants sont bien portants,il nou est difficile d'envisager une telle hypothèse.

On peut enfin supposer une interférence possible de quelque thérapeutique :

Aucune drogue modificatrice du système nerveux autonome n'a, semble-t-il été utilisée (si ce n'est pour la réalisation des différents tests de la sueur). Les antibiotiques variés, administrés largement , n'ont pas fait l'objet de communication précise, nous avons vu, quant à leur éventuelle action sur la sueur, que DI SANT'AGNESE (51) avait signalé une perturbation électrolytique chez 5 sujets, après la prise de Terramycine...

Nous n'avons pas retrouvé d'observation complémentaire pour confirmer ce fait.

Existe-t-il des fautes de technique ?

On peut diviser grossièrement l'évolution de ces tests en 4 périodes.

a) à l'hôpital Bretonneau, où la stimulation sudorale utilisée était la chaleur toutes les valeurs étaient normales ou dans les limites de la normale (cf. tableau).

b) à l'hôpital Claude Bernard, un seul test est pratiqué et revient avec 80 mEq de Cl/l. La stimulation utilisée est la Fisostine I/D.

On peut évidemment envisager la rupture d'une vésicule au lieu de recueil (l'enfant avait, à ce moment, une varicelle), ou une goutte de sang au point d'impact de la piqure, incidents qui peuvent entraîner une perturbation électrolytique.

On peut encore envisager un tropisme surrénalien du virus de la varicelle ayant induit une insuffisance surrénale transitoire..., rien n'est signalé dans l'observation... et une telle éventualité, sans traduction clinique, aurait-elle été suffisante pour entraîner une action sur les électrolytes..?

On peut évoquer, par ailleurs, une erreur dans l'un des nombreux gestes qui composent la méthode. Les techniciens semblent avoir été très scrupuleux (nettoyage de la région cutanée à explorer, des mains, des instruments etc...) cependant, nous l'avons vu, les risques de contamination, d'évaporation sont nombreux. A postériori, en considérant cette succession d'hypothèses, on déplore qu'un deuxième examen n'ait pas été pratiqué.

Cependant, après consultation du registre, les pharmaciens sont formels, de tels chiffres ont rarement été atteints, pendant cette période (1967) à l'hôpital Claude Bernard.

c) à l'hôpital Léon Bernard, Brévannes, jusqu'en avril 1970, aucun résultat n'est descendu au dessous de 65 mEq de Cl/l (sur un total de 8 tests).
La méthode de stimulation était la Fisostine* : injection intra-dermique de 0,1 à 0,3 ml de fisostine à la pointe sternale et collection locale, (après lavage soigneux de la peau de cette région).

- temps de collection : 1 heure,
- poids de sueur : minimum requis : 100 mg,
- dosage : méthode de SCHALES et SCHALES (diphenyl-carbazone). Les résultats sont cependant lus directement sur des tables de référence, selon la quantité de réactif versé.

Tous les gestes intermédiaires, la propreté des instruments et le soin du dosage auraient été suivis scrupuleusement...

On peut cependant relever 3 ordres de faits :

-1- La compresse déchlorurée, recouverte de caoutchouc, comportant à sa périphérie (pour rendre le dispositif étanche) un adhésif perméable, source d'uneéventuelle évaporation. Cependant, cette pratique est établie depuis longtemps et n'a fait, semble-t-il l'objet d'aucune observation.

-2- Il existe un fait frappant : toutes les hautes valeurs obtenues résultent de l'induction par la fisostine.

L'administration d'un para sympathomimétrique en injection locale a été accusée comme nous l'avons vu, de donner des résultats plus élevés que les autres méthodes.

Cependant SIBINGA et BARBERO (180), par l'étude comparative de l'administration intra-dermique de chlorur de métacholine et de l'ionophorèse de la pilocarpine, ont démontré que les moyennes des 2 méthodes n'étaient pas statistiquement différentes, pendant une période de collection donnée.

Par ailleurs, les pharmaciens des Hôpitaux Claude Bernard et Bretonneau n'ont pas constaté de différence importante des résultats, entre induction par la fisostine et par la chaleur. Ces méthodes agissent par l'intermédiaire des débits qu'elles induisent (ainsi l'injection locale d'un parasympathomimétique entraîne un débit et une concentration électrolytique plus précoces et plus élevés, mais chute beaucoup plus vite et plus bas que l'ionophorèse de la pilocarpine (180).

Or, depuis les recherches de CAGE et coll. on sait que, chez l'enfant, le débit est limité et que le seuil de 60 mEq/l de chlore ou de sodium est rarement atteint (ce qui n'est pas vrai chez l'adulte puisque l'on peut multiplier ces chiffres par deux).

-3- des erreurs dans les calculs sont toujours possibles. Elles sont, ici, vraisemblables pour de multiples raisons.

A titre documentaire, nous communiquons quelques résultats (I), obtenus par cette même méthode, d'enfants indemnes de toute mucoviscidose, pendant la période de l'année 1968, dans ce même laboratoire :

- ELM... 48 mEq de Cl/l
- SEG... 82; 49 ; 26 mEq de Cl/l
- MONS.. 87; 20 mEq de Cl/l
- DAV... 40 mEq de Cl/l
- BOU... 36 mEq de Cl/l
- BEN... 64; 54 mEq de Cl/l

La variabilité des concentrations électrolytiques est un fait reconnu (bien moindre chez l'enfant que chez l'adulte), mais de tels niveaux suscitent quelque scepticisme quant à la fiabilité de la technique .

d) la dernière période est une normalisation des résultats (année 1970)

Début 1970, la fisostine est retirée du commerce, et à l'hôpital Léon Bernard on la remplace par l'induction calorique ou méthode du "turban" dont le lieu de collection se trouve être le front.

Une telle normalisation était assez surprenante (alors que la positivité semblait acquise), mais allait de pair, semble-t-il, avec l'amélioration clinique.

A l'hôpital Trousseau la petite Thérèse MOU... a subi trois autres tests, deux utilisant l'ionophorèse de la pilocarpine et le troisième la chaleur. Il n'y eut qu'une réponse douteuse (61 mEq de Cl/l) (on doit souligner à ce sujet que les valeurs retrouvées par l'ionophorèse de la pilocarpine sont supérieurs à ceux induits par la chaleur).

Nous devons signaler un dernier fait : dès son admission à l'hôpital Léon Bernard, on a [illegible] un régime alimentaire normal de l'enfant, 1g de sel par jour (sous forme de comprimé). Nous avons vu qu'un régime hypersalé était susceptible d'influencer les résultats. Il semble pas que l'on en ait fait état dans leur interprétation. Ceci pourrait expliquer les quelques chiffres voisins de 60 mEq de Cl/l et, à la limite, 70 mEq de Cl/l, en effet, la chute de secrétion d'aldostérone, consécutive à cette ration accrue de sel, augmente l'élimination rénale et sudoripare du sodium et du chlore.

(I) Le seuil admis à l'Hôpital Léon Bernard est de 60 mEq de Cl/l.

Nous n'avons pas retrouvé de statistique précise se rapportant à ce mécanisme, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.
Mais, bien que beaucoup d'auteurs admettent l'influence du sel et de son excrétion sudorale, nous ne pouvons que supposer une telle action dans le cas de la petite Thérèse MOU...

Il est malgré tout surprenant, en tenant compte des erreurs commises, que tous les résultats aberrants surviennent après induction par la fisostine. On pourrait alors émettre l'hypothèse d'une réaction exceptionnellement prononcée, voire pathologique, de la petite Thérèse MOU..., vraisemblablement indépendante du débit (nous ne pouvons, hélas, nous référer uniquement au débit.cf. tableau), argument qui peut s'appuyer sur le fait que la transpiration de Thérèse MOU... est plus concentrée que la moyenne. On doit souligner encore que de telles observations ne semblent pas avoir été rapportées avec la fisostine par d'autres auteurs.

On conçoit alors que la moindre contamination, la moindre évaporation peuvent entraîner des conséquences d'importance : une telle éventualité, chez un enfant dont les électrolytes sont de concentration peu élevée, n'entraîne que peu de conséquences (en admettant que les souillures et l'évaporation soient faibles) mais chez un enfant comme Thérèse MOU..., les suites ne peuvent être de même portée.

Par ailleurs, si la plupart des volumes de sueur sont satisfaisants (supérieurs à 100 mg), on observe que certains atteignent un poids de 700 et 790 mg(I). Or, ce dernier chiffre n'a jamais été atteint, par la méthode de collection locale, dans la statistique de SHWACHMAN portant sur 3186 enfants de 0 à 3 ans, filles et garçons (cf. tableaux à la fin du présent travail). Quant aux valeurs égales ou supérieures à 700 mg, elles sont rarement rapportées dans cette statistique et dans d'autres (174-88). Il faut tenir compte cependant de la dimension de la compresse.

Avec le recul actuel, il aurait été utile, pendant l'année 1968, d'alterner les méthodes , de les comparer, voire même d'envisager de doser le sodium et le potassium des ongles, bien que cette méthode paraisse peu utilisée en France. SHWACHMAN H. et coll (175), bien que dans une observation inverse de la nôtre, rapportent le cas d'un jeune homme de 17 ans, chez qui l'emploi d'une autre méthode permit le diagnostic :

(I) 700 mg, par l'induction à la fisostine; 790 mg par l'induction calorique (SHWACHMAN utilisait l'ionophorèse de la pilocarpine).

l'adolescent souffrait de troubles pulmonaires et les examens radiologiques évoquaient une mucoviscidose; plusieurs dosages du chlore et du sodium de la sueur montraient des concentrations voisines de 67 mEq de Cl/l et 64 mEq de Na/l. Par ailleurs, aucune atteinte pancréatique; enquête familiale négative. C'est la recherche du sodium unguéal qui décida les auteurs à intégrer le patient dans le cadre d'une mucoviscidose et ils concluent que de tels cas sont rarement rencontrés.

Ainsi, Thérèse MOU... est entrée en séjour hospitalier à l'âge de 1 mois pour n'en sortir qu'à l'âge de 2 ans et 9 mois, sur le seul témoignage de tests de la sueur erronés.

Nous avons vu que des erreurs de calcul avaient faussé un certain nombre de résultats. Ceci est regrettable surtout lorsqu'elles conditionnent l'avenir d'un enfant, car ces investigations supportaient le poids du diagnostic, cliniquement plausible.

Ainsi, en pratique, le test de la sueur ne devrait-il être confié qu'à une équipe de techniciens spécialisés, seuls opérateurs depuis l'induction jusq'uau dosage des ions et ayant une parfaite connaissance de la maladie.

Peut être verrait-on alors les erreurs s'estomper et obtenir ainsi des résultats reflétant fidèlement la concentration électrolytique réelle de la sueur.

C O N C L U S I O N

Après un bref regard dans la littérature, dans le but de nous informer de l'opinion de différents auteurs sur la spécificité; les techniques, leur difficulté et leur valeur respective; les dangers, les limites et l'éventuelle spéculation, du test de la sueur, nous avons relevé quelques facteurs susceptibles, en général, d'influencer les concentrations électrolytiques sudorales et avons tenté de confronter les résultats anormalement élevés de la petite Thérèse MOU... qui est restée deux ans et 8 mois dans divers hôpitaux (où elle est entrée dès l'âge de 1 mois), sur un diagnostic de mucoviscidose erroné. De ce fait, notre étude se trouvait limitée au nourrisson, puis à l'enfant souffrant de suppurations bronchiques à répétition, sans aucune atteinte pancréatique.

Des erreurs dans la technique et en particulier, dans les calculs du dosage du chlore ont été retrouvées; leur fréquence demeure inconnue cependant, d'où la difficulté d'une condamnation en bloc de tous les tests , accomplis d'ailleurs par plusieurs opérateurs.

D'autre part, SHWACHMAN a déjà cité des cas rares d'enfants dont les concentrations électrolytiques initialement élevées se sont normalisées parallèlement à la disparition des signes cliniques : s'agit-il d'un facteur transitoire inconnu ? susceptible de perturbations de certains secteurs biochimiques ? les faits ne semblent pas être précisés.

On pourrait également envisager la conjonction de 3 facteurs (sans mettre en doute, à aucun moment, la spécificité du test) :

- la petite Thérèse MOU... aurait une transpiration plus salée que la moyenne (à ce sujet, il aurait été souhaitable de tester toute la famille pour déceler une éventuelle origine génétique, mais réalisation sans doute impossible étant donné les activités nomades des parents.

- un régime hypersalé , administré dès son arrivée à l'hôpital Léon Bernard.

- nous avons constaté enfin que toutes les hautes positivités des test étaient contemporaines de l'[illegible] la fluorine*, et ce, dans deux laboratoires différents. Nous avons posé le problème (sans pouvoir le résoudre étant donné

l'absence d'information, semble-t-il, concernant de telles réactions à ce parasympathomimétique), d'une hypersensibilité à la fisostine, indépendamment du débit.

Enfin, nous n'irons pas jusqu'à discuter, comme l'ont rapporté BRETON, PONTE, DELATTRE et coll. (25), l'opportunité d'une "mucoviscidose à évolution spontanément régressive", communication qui parait unique dans la littérature.

Le problème reste donc entier, malgré les différentes hypothèses envisagées.

Ces erreurs prouvent une méconnaissance des conditions indispensables à la validité du test de la sueur, pratiqué par certains opérateurs. Cette mise en garde est appuyée par tous les auteurs qui soulignent l'extrême délicatesse du protocole.

Ainsi, pour éviter que de telles erreurs se reproduisent , ne devrait-on confier cet examen qu'à une équipe spécialisée, entraînée et sûr de sa technique, ayant une parfaite connaissance de la maladie et, par là, pouvant établir un lien solide entre pédiatre et laboratoire, suscitant plus de confiance que de scepticisme.

AGE	SEXE	Nbre de sujets	POIDS DE SUEUR (mg)			SODIUM (mEq/l.)		
			Moyenne	Extrèmes	D.S	Moyenne	Extrèmes	D.S
à 6 jours	M	I2	98,8	52-I84	± 54,6	II4	8I,4-I48	± I7,6
	F	I7	I02,4	48-329	± 7I,7	II6,5	8I,6-I62,7	± 20,9
3 semaines	M	22	I35,4	50-4II	± 85,2	I07,3	80,I-I42,9	± I7,I
	F	20	I35,9	56-233	± 62	I04,3	77 -I55,4	± I9,7
à 2 mois	M	20	239,5	52-[illegible]	±I64,5	98,4	75 -I2I,4	± II,7
	F	2I	269,7	87-560	± I86,7	97,6	74,3-I60,2	± 2I
à II mois	M	57	330,5	63-64I	± 203,5	93,8	7I,3-I32,8	± I4,8
	F	58	367	I00-656	± I79,6	95,8	68,7-I54,I	± I6,4
à 23 mois	M	46	327,7	[illegible]	± [illegible]	I0I,4	76 -I3I,4	± I4,4
	F	33	322	90-539	± I43,5	I0I,3	73 -I26,6	± I3,6
à 3 ans	M	55	349,4	73-640	± 202,I	II0,8	72,I-I64,3	± I7,7
	F	45	277	74-542	± I38,8	I08,3	80,I-I70,8	± I8,5
à 6 ans	M	83	276	6I-5[illegible]	± I30,2	III,4	78,2-I52,5	± I5,7
	F	78	266,9	63-537	± I22,2	I09,5	74,3-I74,9	± I9,5
à I0 ans	M	89	280,3	63-584	± I4I,7	II2,4	75,3-I53,5	± I8,I
	F	75	259,4	73-52I	± I34,2	II3,I	74,5-I52,3	± I6,6
à I4 ans	M	53	288,2	66-503	± I40,I	II2,6	73,2-I55,2	± I8
	F	35	237,0	63-485	± I43,4	II4,7	80 -I48,2	± 20
à I6 ans	M	33	296	46-543	± 9I,6	II2,2	77,4-I47,I	± I8,4
	F	II	203,I	I00-427	± I00,7	II3,5	75,2-I42,9	± I7,2
à 20 ans	M	2I	330,2	I38-653	± I29,9	II7,8	89,5-I53,5	± 20,4
	F	I2	292,I	I56-480	± II5,4	III,6	88,5-I48	± I7,8
à 27 ans	M	I7	379,3	I[illegible]-652	± I84,9	I2I,5	93,4-I38,4	± 2I,4
	F	I2	I9I,9	I03-475	± I07,I	I22,6	86,8-I54,5	± 23,2

Tableau XXVIII : Evolution du poids et de la concentration en chlore,sodium deux sexes,atteints de mucoviscidose. (D'après SHWACHMAN H.-I72)

POTASSIUM (mEq/l.)			CHLORE (mEq/l.)		
Moyenne	Extrèmes	D.S	Moyenne	Extrèmes	D.S
26,3	I6,I-4I,4	± 7,4	II5,2	8I-I55,9	± 2I,5
20,9	9,6-39,5	± 8,2	I25,I	89,7-I53,9	± I8,I
26,8	I3,8-45,2	± 8,2	I27,3	99,3-I45,2	± I5,8
26,2	I6,5-44,7	± 8,3	I2I,9	78,6-I58,7	± 22,7
26,3	I3,2-37	± 7,8	II3,7	93,I-I5I,9	± I7
30,3	I9,7-45,2	± 8,7	II7,6	94,9-I37	± I4,6
23,4	I2,6-42,I	± 7,8	I09,2	77,2-I45,5	± I5
22,5	II,8-38,5	± 7,5	II[illegible],4	80,7-I69,2	± I6,2
I8,5	I3,I-34,9	± 5,7	II5,I	90,4-I48,3	± I4,8
I9,I	I2,9-34,I	± 7,2	II7,I	9I,5-I47,2	± I4,3
I9,5	II,I-36,8	± 7,I	I20,9	8I,9-I72,7	± I5,5
20	II,5-38	± 7,5	II9	8I,4-I74	± I3,7
I8,6	9,6-33,7	± 5,9	I20,9	88,6-I64,I	± I6,3
I8,8	9,7-33,7	± 6,I	I2I,I	90,7-I66,6	± I4,5
I9,5	9,7-36,2	± 6,7	I2I,4	84,5-I59,3	± I6,6
I9,6	9,8-34,6	± 6,I	I20,5	85-I47,9	± I5,9
20,2	I0,8-36,6	± 7,6	II8	77,3-I67,9	± I5,4
20,I	II,4-34,I	± 6,6	I20,9	86,8-I57	± I7,5
I9,4	I0,5-28,2	± 6,I	II5,I	8I,9-I52,5	± I7,5
20,4	II,8-26,9	± 5,6	II9,6	I0I,6-I4I,3	± I5,2
I7,4	II,2-30,3	± 7,2	II6,4	94,I-I4I,6	± I9,8
I6,9	II,6-35,7	± 6,7	II3,5	92,5-I34,5	± I4,4
I5,9	II -24,9	± 6,8	I2I	76,3-I38	± I7,7
I8,7	II,4-28,3	± 8,1	I20,7	84,4-I4I	± I8,9

et potassium de la sueur,du nouveau-né à l'adulte,chez des sujets des

AGE	SEXE	Nbre de sujets	POIDS DE SUEUR (mg)			SODIUM (mEq/l.)		
			Moyenne	Extrêmes	D.S	Moyenne	Extrèmes	D.S
I à 6 jours	M	[illegible]	I40,3	53-409	± I00,I	35,3	I0,7-50,7	± 9,7
	F		240	98-5I3	± I67,7	32,8	22 -42	± 6,6
Ià3 semaines	M	[illegible]	I93,3	46-525	± I33,6	27,4	II,8-48,7	± 9,9
	F	29	26I,2	62-574	± I4I,9	2I,4	9,6-49,5	± 8,5
I à 2 mois	M	24	244,I	46-4[illegible]5	± II6,2	22,3	II,I-42,9	± 9,9
	F	32	245,3	66-46[illegible]	± I28,I	I8,6	I0,9-36,5	± 6,6
3 à II mois	M	28	32[illegible],I	95-369	± I45,9	I7,I	9,6-33,2	± 5,I
	F	26	[illegible]77,2	57-505	± I43,9	2I	I0,I-39,8	± 8
I2 à 23 mois	M	[illegible]	[illegible]	64-55[illegible]	± I[illegible]4,I	2I,9	I0,5-49,6	± I0,2
	F	25	[illegible]93	89-494	± I47,8	20,4	8,I-33,8	± 7,2
2 à 3 ans	M	[illegible]	240,7	6I-528	± I40,7	23,7	I0,5-46,4	± 8,9
	F	45	245,7	53-534	± II9,5	2I,3	I0,5-37,8	± 6,9
4 à 6 ans	M	64	254,5	48-502	± II4,0	25,8	9,4-44,6	± 8,8
	F	54	222,8	74-447	± 99,9	26,4	II,2-48,I	± 8,I
7 à I0 ans	M	40	260,4	50-5I8	± I08,6	27,7	I3,5-5I	± II,3
	F	58	I83,I	56-36I	± 77,6	28,6	II,6-50,6	± I0,6
II à I4 ans	M	22	25[illegible],I	I[illegible]-[illegible]	± I06,8	34,5	I3,9-53,8	± II
	F	26	227,8	56-39I	± 9I,I	36,2	I7,3-5I,6	± I2,7
I5 à 25 ans	M	I5	293,4	I05-507	± I4I,7	32,4	I5,9-49	± 9,6
	F	II	226,I	85-392	± 83,7	28,5	I8,7-49,5	± 8,2

Tableau XXIX [illegible] et de la concentration en chlore, sodium deux sexes, [illegible] (D'après SHWACHMAN H.-I72)

POTASSIUM (mEq/l.)			CHLORE (mEq/l.)		
Moyenne	Extrêmes	D.S	Moyenne	Extrêmes	D.S
I3,5	9,8-I9,4	± 2,6	41,7	I9,2-53,3	± 9,7
I4,2	I4,2-I5,5	± 2	37,7	I6 -39	± 8,3
I5,5	I0,I-24,3	± 4,8	28,5	I3,7-48,9	± II,3
I3,6	8,8-29	± 4,2	22,I	II,4-4I,2	± 7
I4	9 -30,6	± 4,6	2I,7	I2,I-46,4	± 8,4
I3,8	7,5-25,I	± 3,8	2I,2	I0,3-42,4	± 8,7
II,9	8,I-2I	± 3,3	I8,7	8,4-40	± 7,I
I4,2	8,7-32,2	± 5,5	22,7	9 -48	± 9,4
I2	7,4-26,8	± 4,5	22,7	II,2-47,2	± II,5
I2,5	7,9-23,7	± 4,2	20,8	7,9-38,9	± 7,8
I0,6	6,8-2I,I	± 3	23,6	9,6-44,8	± 9,7
I0,9	7,I-I5,8	± 3	2I,I	I0 -38,5	± 7,3
II,2	7,2-I7,5	± 2,6	23,6	I0,3-44,9	± 7,8
II,4	7 -2I,I	± 3,I	23,6	9 -48,I	± 8,7
I0,6	8,I-I9,2	± 3,4	24,I	I0,3-46,8	± I0,2
I2,2	6,9-22,7	± 3,5	26,3	8,3-48,2	± 9,9
I0,6	7,8-20	± 2,8	29,7	8,7-48	± I0,9
I0,5	7,7-I7	± 2,5	30,2	I3,I-46,I	± 8,9
I0,8	7,4-I5,2	± 3,3	27,5	II,6-53,6	± I0
I2,6	I0,I-I7,8	± 2,4	25,4	I0,3-44,2	± 8,9

et potassium de la naissance, nouveau-né à l'adulte, chez des sujets des

AGE	SEXE	Nbre de sujets	POIDS DE SUEUR (mg)			SODIUM (mEq/l.)		
			Moyenne	Extrèmes	D.S	Moyenne	Extrèmes	D.S
I à 6 jours	M	43	I30,4	57-409	± 9I,2	36,8	I6,3-50,2	± 9,5
	F	35	I52,2	47-300	± 8I,2	38	28,2-50,I	± 7,7
à3 semaines	M	64	I65	48-508	± I45,3	28,4	8,8-50,I	± II,7
	F	54	228	56-574	± I22,9	25,7	I0,8 -49,6	± 9,8
à 2 mois	M	I86	25I,3	52-609	± I33,I	2I,2	8,2-49,2	± 8,7
	F	II6	240,I	53-549	± I25,6	22,I	I0,3-47,6	± 8
à II mois	M	5II	303,6	57-656	± I34,4	I8,5	8,I-47,6	± I0,I
	F	309	272,9	67-6I3	± I39,9	I8,4	8 -49,7	± 7,2
2 à 23 mois	M	339	280,2	54-672	± I5I,9	20	8,3-47	± 8,I
	F	252	258,8	56-732	± I49,3	I9,6	8,4-42,9	± 7,5
à 3 ans	M	3I7	254,7	55-58I	± II5,I	2I,8	8,9-48	± 8,3
	F	225	258,5	54-699	± I42,7	2I,5	7,2-49	± 8
à 6 ans	M	342	226,I	64-592	± II7,3	23,2	7,8-55,2	± 8,7
	F	222	263	68-588	± I03,6	23,5	8,4-44,2	± 7,9
à I0 ans	M	2I5	2I6,5	56-66I	± III,4	25,6	I0,5-5I,8	± I0,2
	F	I73	268,2	58-5I8	± 98,I	26,4	I2,3-55	± II
I à I4 ans	M	I00	I97,4	92-647	± I25,3	29,6	I2,5-52,7	± I0,3
	F	68	26I,5	70-4I7	± 8I,4	29	9,2-56	± I0,2
5 à I6 ans	M	28	I88,4	II0-649	± I32,I	28,6	9,7-48,9	± I0,5
	F	II	345,9	74-344	± 85,5	32,7	20 -49,5	± 8,2
I à 25 ans	M	36	258,3	95-559	± I73,5	37,2	I4,2-77,I	± I2,6
	F	44	34I	73-490	± II2,3	39	I4,8-67,2	± I5,6
à 39 ans	M	I43	I82,4	69-540	± I33,8	42	I7 -85,5	± I5,5
	F	I36		52-423	± I79,8	4I	I2 -80,9	± I4,6

Tableau XXX : Evolution du poids et de la concentration en chlore, sodium deux sexes, bien portants. (D'après SHWACHMAN H. -I72)

POTASSIUM (mEq/l.)			CHLORE (mEq/l.)		
Moyenne	Extrèmes	D.S	Moyenne	Extrèmes	D.S
I3,4	9,I-22,6	± 3,3	36,5	I7,5-50,4	± 9,4
I4,I	I4,I-2I,6	± 3,6	36,3	20,2-49,4	± 7,7
I4,I	6,8-23,9	± 4,5	29,5	7,3-50,9	± I2,7
I4,5	5,8-24	± 4,I	27	8,4-47	± I0,4
I3,8	6,6-26,6	± 5	2I,8	7 -48,2	± 9,7
I4,2	7,3-25,4	± 4,7	22,6	6,3-48,I	± 8,I
I2,2	6,8-24	± 3,6	I9,2	8,I-5I	± 7,7
I2,2	5,8-24	± 3,3	I8,7	7,6-52,6	± 8
II,8	6,3-26	± 3,4	I9,9	9 -52,4	± 7,9
I2	6,2-26,8	± 4	I9,2	9,4-52	± 7,8
II,I	5,8-23	± 3	2I,2	6,7-43,2	± 8,7
II,4	6,3-23,2	± 3,4	20,5	6,8-46,4	± 8,3
II	6,4-23,7	± 3,3	20,8	7 -54,9	± 8,6
II,6	5,6-23	± 3,3	2I,7	7,8-46,5	± 8,3
II	7,3-20,5	± 2,6	22,6	8,9-50,4	± 9,8
II,5	6,2-I9,7	± 3,6	24,I	8,3-52,8	± II,2
I0,4	5,6-2I,3	± 3,4	23,8	8,I-45,2	± 8,8
I2,4	7 -22,3	± 4,I	25	9,8-45	± 9
II,3	8,2-23,2	± 3,4	24,8	7,4-49,7	± I0,4
I2,9	8 -22,2	± 3,8	26,6	6,4-34,2	± 7,6
I0,I	7 -20	± 3,7	28,9	6,9-67,8	± I4,2
9,7	6,5-20	± 2,5	29,5	9 -54	± I3
8,5	6,3-I9,3	± 2,6	32,3	II,4-83,2	± I4,I
9,8	5,8-I9,9	± 3	38,I	I0,3-75,6	± I4,8

et potassium de la sueur,du nouveau-né à l'adulte,chez des sujets des

- B I B L I O G R A P H I E -

-=-=-=-=-=-

-A-

I - ALTER B.P;CZAPEK E.E;ROWE R.D :Sweating in congenital heart disease. Pediatrics Jan.I968 ,41,I23-9.

2 - ANDERSON C.M and FREEMAN M.:Sweat test results in normal persons of different ages,compared with families with fibro-cystic disease of the pancreas.Arch.Dis.Child. Dec.I960,35,58I.

3 - ANDREWS B.F;BRETON O.C;KNOBLOCK E.C:Sweat chloride concentration in children with allergy and with cystic fibrosis.Pediatrics Feb.I962 29,204-8.

4 - ANTONELLI M.;BALLATI G.;ANNIBALDI L. :Simplified nail clipping for diagnosis of cystic fibrosis.Arch.Dis.Child. I969,44,2I8-20.

5 - ASAY L.D :Cystic fibrosis.California Medecine Apr.I965,I02,293-300.

-=-=-=-=-=-

-B-

6 - BALL R.E,L.t;ELLIS Ch.A,L.t;JONES H.L,Capn :Mucoviscidosis in young adults.New Engl.J.Med.Jul.I96I,265,3I.

7 - BARBERO G.J :Diagnosis of cystic fibrosis of the pancreas.Pediatrics Oct.I959,24,658-65.

8 - BARBERO G.J:Pathogenesis of cystic fibrosis :some current views.Cystic fibrosis.CIBA Foundation,study group n°32;J and A CHURCHILL,I04, Gloucester Place,London. I968,2-8.

9 - BARBIER P.;BERGE S.;JACOB E. :Pancréatopathie et diabète.Acta.Gastr. Belg. Avril I967,30,329-42.

IO- BATSON R.;YOUNG W.C;SHEPARD F.M :Observations on skin resistance to electricity and sweat chloride content .J.Ped.May I962,60,7I6.

II- BATTEN J.;MUIR D.;SIMON G.;CARTER C.:The prevalence of respiratory disease in Heterozygotes for the gene for fibrocystic disease of pancreas.Lancet.June I963,I,I348-50.

I2- BATTEN J.:Cystic fibrosis:Areview.Brit.J.Dis.Chest.I965,59,I-9.

I3 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M. :Bronchites chroniques et mucovisci-dose .Presse Médicale.Oct.I96I,68,I69I-2.

I4 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M. :Le rôle de la mucoviscidose dans la pathogénèse de l'association emphysème - ulcère digestif.Presse Médicale,I4 Avril I962,70,86I-3.

I5 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M.:Chronic bonchitis and mucoviscidosis Am.Rev.Resp.Dis. Jan. I962,85,22-4.

I6 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M.:Sur II5 cas de broncho-emphysème de l'adulte étudiés avec le test de la sueur.Du rôle etiologique de la mucoviscidose.Soc.Med.Hôp.Paris,Mars I962,II3,394-400.

I7 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M.:Le syndrome broncho-emphysème ulcère digestif et rôle de la mucoviscidose dans sa pathogénie.J.Med.et Chir.Thor.Nov.-Déc.I962,I6,75I-56;

I8 - BERNARD E.;ISRAEL L.;DEBRIS M.:Etude sur le rôle de la mucoviscidose comme facteur etiologique dans les bronchites chroniques de l'adulte J.Franc.Med.Chir.Thor. Avr - Mai I96I,I5,447-54.

I9 - BERNARD R.;COIGNET J.;MARIANI R.;DANOIS F. :Formes à prédominance respiratoire de la mucoviscidose.Arch.Franc.Ped.Avr;I965,22,50I.

20 - BERNARD E;ISRAEL L. :Réevaluation critique du test de la sueur dans le dépistage des mucoviscidoses incomplètes chez l'adulte atteint de bronchite chronique.J.Franc.Med.Chir.Thor.Juin I967,2I, 667-74.

2I - BOCK H.;KOCH E.;STEPHAN U.;WINDORFER A.;SITZMAN F.C ;GROSSE H.: Investigations on electrolyte concentrations in the nails of the cystic fibrosis patients and controls.Bibl.Paed.I967,86,279.

22 - BOUCHER H.;SOUQUET R.;ROUMAGNOUX J.;FROMENTIN M.;ROQUE C.;SOSATTA; ROYER G.;PARADO Cl. :A propos des tentatives de dépistage des formes frustes de la mucoviscidose chez l'adulte.Presse Médicale 11 Novembre I96I,69,2I23-6.

23 - BOWMAN B.H ;MAC COMBS M.L;LOCKHART L.H :Oyster ciliary inhibition by cystic fibrosis factor.Science I8 April I969,I64,I325-6.

24 - BOWMAN B.H;MAC COMBS M.L;LOCKHART L.H :Cystic fibrosis characterization of the inhibition to ciliary action in oyster gills. Science 6 Feb.I970,I67,87I-3.

25 - BRETON A.;PONTE C.;GAUDIER B.;DELATTRE :Mucoviscidose à évolution spontanément régressive.Pédiatrie,I959,I4,900-2.

26 - BRETON A.;PONTE C.;GAUDIER B.;TRAISNEL M.;MICHEL-LELONG :Les formes respiratoires de la mucoviscidose.Etude critique du test de la sueur. Pédiatrie,I96I,6,777-94.

27 - BR[illegible] J.;[illegible] M.;[illegible] J.C;PERRIN-FAYOLLE M. :La mucovisci--dose chez l'adolescent et l'adulte.Poumon-coeur,I966,22,96I.

28 - BR[illegible]SILOW S.W :Cystic fibrosis in adults.Ann.Rev.Med.I970,2I,99-I02.

29 - CABANEL G.;VOOG R.;RAMBAUD P.:Intérët du test de la sueur dans la recherche des facteurs etiologiques de la bronchite chronique.Ann. Biol.Clin.,I966,24,I2[illegible].

30 - CABANEL G.;VOOG R.;RAMBAUD [illegible]:Mucoviscidose de l'adulte à expression bronchique respiratoire.J.Franc.Med.Chir.Thor.Fev-Mars I967,2I,245.

3I - CABANEL G.;VOOG R.;RAMBAUD [illegible]:La mucoviscidose de l'adulte.Sem.Hôp. I4 avril I968,I8,I203-I5.

32 - CAGE G.W;DOBSON R.L;WALLER R.:Sweat gland function in cystic fibrosis J.Clin.Invest.September I966,45,I373.

33 - CARTER C.O :Genetical aspect of cystic fibrosis of the pancreas. Bibl.Paed.I967,86,375.

34 - CATTA J.;[illegible] P.:[illegible] et affections broncho-pulmonaires chroniques.Concours Médical 20 Octobre I962,62,5493-50I.

35 - CECE J.D;HENRY J.P;TOIGO A.:Pancreatic cystic fibrosis in adult. J.A.M.A,7 July I962,[illegible]

36 - CHANDRA [illegible]:[illegible] fibrosis.Ind.J.Ped.Sept. I967,34,342-4.

37 - CHERNICK [illegible] :[illegible] of submaxillary gland secretion in cystic fibrosis.Cystic fibrosis CIBA Foundation,study group n°32. J and A CHURCHILL,I04,Gloucester Place,London,I968,p.28-37.

38 - CLARKE J.T;[illegible] :Components of sweat.Am.J;Dis.Child. April I96I,I0I,490.

39 - CLEMENT R.:Diarrhées chroniques de l'enfance,non infectieuses ni parasitaires.Presse Médicale,I968,76 (n°I4),67I.

40 - CLERQ F.de;VERNIORY A.;PEETERS J.P :Signification du test de la sueur dans les bronchopathies chroniques de l'adulte.Acta.Tub.Belg. Septembre-Octobre I964,55,420-3

4I - COATES F.;BRINKMAN G.L :Sweat chloride in patients with chronic bronchial disease and its relation with mucoviscidosis.Am.Rev.Resp. Dis.May I963,87,673-83.

42 - COATES E.O:Characteristics of cystic fibrosis in adults;a report of seven patients.Dis.Chest.Feb.I966,49,I95.

43 - COCHRANE W.A :Cystic fibrosis of the pancreas.Canad.Med.Ass.J. Aug.I961,85,37I-5.

44 - COHEN J.R :Mucoviscidosis.Ann.Otol.December I962,I080,93.

45 - CONN J.W :Electrolyte composition of sweat.Arch Int.Med.,I949,83,4I6.

46 - COZETTO F.J;COTTON E.;HAIGLER S.:Cystic fibrosis of the pancreas. The Rocky Mount.Med.J. Feb.I965,62,45.

-D-

47 - DALLAIRE L.;DESTINE M.L :Localisation of the cystic fibrosis gene. Lancet,I969,I,4I9-20.

47bis-DARLING R.C;DI SANT'AGNESE P.A;PEREIRA G.A;ANDERSEN D.H:Electrolyte abnomalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. Am.J.Med.Sc.,I953,225,67-70.

48 - DE HALLER R.D;SIEGENTHALER P.;MULLER A.F :Influence de l'aldostérone sur la concentration du sodium et du chlore sudoral dans la mucovisci-dose et chez le sujet normal.Helv.Med.Acta.Nov.I963,30,534-9.

49 - DE HALLER R.;SIEGENTHALER P.;DE HALLER J.:Accuracy of the sweat test: advantage of a micromethod.J.Phys.I965,40,684.

50 - DIDIER R.:Notions pratiques sur la mucoviscidose.Gazette Médicale de France,I966,73,279-94.

5I - DI SANT'AGNESE P.A;DARLING C.;PEREIRA G.A;SHEA :Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas;Clinical significance and relationship to disease.Pediatrics,I953,I2,549-563.

52 - DI SANT'AGNESE P.A :Cystic fibrosis of the pancreas.Am.J.Med.I956, 2I,406.

53 - DI SANT'AGNESE P.A :Recent observations on pathogenesis of cystic fibrosis of the pancreas.Pediatrics,Aug.I959,24,3I3.

54 - DI SANT'AGNESE P.A :Salt depletion in cold weather in infants with cystic fibrosis of the pancreas.J.A.M.A,April I960,I72,20I4.

55 - DI SANT'AGNESE and VIDAURETTA A.:Cystic fibrosis of the pancreas. J.A.M.A,30 AprilI960,I72,2065.

55bis-DI SANT'AGNESE P.A;JONES W.O;DISCHE Z. :Cystic fibrosis of the pancreas:clinical staff conference at the National Institute of Health.Ann.Int.Med. March I96I,54,482.

56 - DI SANT'AGNESE P.A :Clinical findings and research in cystic fibrosis. Bibl.Paed.I967,86,I0-I9.

57 - DI SANT'AGNESE P.A:Cystic fibrosis in adolescents and young adults. Bibl.Paed.I967,86,I34.

58 - DI SANT'AGNESE P.A;TALAMO R.C : Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas.New England J.Med.I4 december I967, 277,I287-94.

59 - DI SANT'AGNESE P.A;TALAMO R.C :Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas.New England J.Med. 2I december I967, 277,I344-52.

60 - DI SANT'AGNESE P.A;TALAMO R.C :Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas New England J.Med. 28 december I967, 277,I399-I408.

6I - DOBSON R.L :Sweat sodium excretion in normal men,women and children. Bibl.Paed. I967,86,23.

62 - DORNHORST A.C;COLLINS E.J;SCHWARTZ V. :Adrenergic sweating in "General Discussion".Cystic Fibrosis CIBA Foundation,study group n°32, J and A CHURCHILL,I04,Gloucester Place.London.I967,I34-5.

-E-

63 - Electrode à sodium sensible.Lancet,April I964,I,80I-2.

64 - EMRICH H.M;STOLL E.;VIOLET B.;COLOMBO J.P;RICHTERICH R.;ROSSI E.: Excretion of differents substances in the sweat of children with cystic fibrosis and controls.Bibl.Paed. I967,86,58.

65 - EMRICH H.M;STOLL E.;VIOLET B.;COLOMBO J.P;RICHTERICH R.;ROSSI E.: Sweat composition in relation to rating of sweating in patients with cystic fibrosis of the pancreas.Ped.Res.Nov.I968,2,464-78.

-F-

66 - FANCONI A.:Elektrolytkonzentrationen in schweisse von kindern mit cistische pancreas fibrose,addisonscher krankheit und hypophysärem kleinwurchs.Schw.Med.Wschr.Mai I96I,9I,578.

67 - FANCONI G.:Old and new genesis of cystic fibrosis.Bibl.Paed.I967,86,6

68 - FEIGELSON J.;PECAU Y.;SCHWACHMAN H. : A propos d'une paternité chez un patient atteint de mucoviscidose.Arch.Franc.Ped.Oct.I969,26, 937-44.

69 - Fibrocystic disease and sweat (London).Lancet,I96I,I,I035.

70 - FRANCOIS F.;FANTANUS ;MUITON-UNGLENGO :Etude du test de la sueur chez les enfants diabètiques.Diabète.Dec.I963,II,344.

7I - FRIEDLANDER S.;GARDE R.;LIEB L.R :Cystic fibrosis of the pancreas. Diagnosis by sodium electrode sweat test.Calif.Med.May I969,110, 367-70.

-G-

72 - GALLET J.P;LESTRADET H.:Physiopathologie et diagnostic biologique de la mucoviscidose.Rev.Prat.I967,I7,3457-68.

73 - GAUDIER B.;PONTE C.;DELATTRE B.:La maladie fibro-kystique du pancréas.Lille Médecine,I962.5 476.

74 - GHARIB R.;JOOS H.A;HILTY L.B : Sweat chloride concentration.Am.J.Dis. Child.Jan.I965,I09,668.

75 - GIBSON L.E;DI SANT'AGNESE P.A :Studies of salt excretion in sweat. J.Ped.I963,62,885.

76 - GIBSON L.E;COOK P.E : A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas,utilizing pilocarpine by iontophoresis.Pediatrics I959,23,545-9.

77 - GIBSON L.E: The effect of adrenergic stimulation upon sweating in normal children and cystic fibrosis patients.Pediatrics.Sept.I968, 42,458-64.

78 - GIBSON L.E : Iontophoretic sweat test for cystic fibrosis technical details.Pediatrics.I967,39,465.(letter to the Editor).

79 - GOLDBLOOM R.B;SEKELJ P. : Diagnosis by application of a sodium electrode on the skin.New Engl.J.Med.I963,269,I349.

80 - GOODMAN D.H : Adult mucoviscidosis.Am.Allerg.Apr.I967,25,224.

8I - GORDON R.S;CAMM G.W : Mechanism of water and electrolyte secretion by the eccrine sweat gland.Lancet.I966,2,I246.

82 - GORVOY J.D;HEDDA A.;STEIN M.L : The hazard of induction of sweating in cystic fibrosis of the pancreas.Pediatrics.I960,25,977.

83 - GRAND R.J;DI SANT'AGNESE P.A;TALAMO R.C;PELLAVICINI J.C:The effect of exogenous aldosterone on sweat electrolytes.J.Ped.March I967,70,346

84 - GRANDCHAMPS A.;HANY A.;MERIER L.;PRESS P. :Etude de la fonction sudorale dans deux cas de mucoviscidose de l'adulte.S.Med.wschr. Septembre I968,98,I388-92.

85 - GREGG R.H;BOUCHER R.E :A new sceening test.Pediatrics,Nov.I965,673.

86 - Guide to diagnosis and management of cystic fibrosis research foundation,52I,Fifth Avenue.New-York City,New-York,I965.

87 - GUP A.M Cap^{n} ;BRIGGS G.W L^{t}Col. :Elevated sweat chloride and sodium in adults without cystic fibrosis.Arch.Int.Med. Nov.I963,II2,699-70I.

-H-

88 - HALLET W.Y;KNUDSON A.G;MASSEY F.J :Absence of detrimental effect of the carrier state for cystic fibrosis gene.Am.Rev.Resp.Dis. Nov.I965,92,7I4-24.

89 - HANSEN L.;BUECHELE M.;KOROSHEC J.;WARWICK W.J :Sweat chloride analy--sis by chloride ion specific electrode method using heat stimula--tion.Am.J.Clin.Path. June I969,49,834-79.

90 - HERBAUT ;MELINE J.;HAMVAS I.G :La mucoviscidose.Le scalpel,Janv.I966, II9,I.

9I - HERMIER M.;GILLY R.;CHEVALLIER G. :Evolution de la mucoviscidose. Ann.Ped.,2 mai I969,368-79.

92 - HEUSDEN A.;BAUCHE P.;DODINVAL P. :Conducteurs du gène de la mucovisci--dose et dosage du chlore sudoral.Path.Biol.Mars I965,I3,274.

93 - HEWITT J. :Anatomie des glandes sudoripares.Encyclopédie Médico-Chirurgicale,I960,I2,220.

94 - HOLSCLAW D.S;RUSKIN T.A;SOELDNER S.J;SHWACHMAN H.:The developpement and characterization of diabets mellitus in cystic fibrosis.Ped.Resp. I970,4,456.

95 - HOLZEL A.;TORKINGTON P.;SCHWARTZ V.;GREVILLE-WILLIAM G.E :Mucovisci--dosis and the autonomic nervous system.Lancet,2I April I962,I,822;

96 - HOUSTEK J. (Prague):In induced sweat in relation to gland output during aging.Bibl.Paed.,I967,86,56-9.

97 - HSIA D.Y;O'FLYNN M.;ROWLEY W.F :Cystic fibrosis of the pancreas. Adv.Cardiopul.Dis.,I966,2,I74-202.

---

98 - ISRAEL ;ASSELAIN R.;CHEBAT J.;LECHIEN J.:Un cas de mucoviscidose à détermination bronchique prédominante et à évolution prolongée chez un jeune adulte.J.Franc.Med.Chir.Thor.Avril-Mai 1961,15,457.

99 - ISRAEL L.;CHIMENES H.;DEBRIS M.;KLOTZ H.P :Mucoviscidose et diabè Ann.End. Janvier-Février 1961,22,31-9.

100- ISRAEL L.;CHIMENES H.;DEBRIS M.;KLOTZ H.P :Mucoviscidose et diabè Ann.End. Janvier-Février 1961,22,44.

101- ISRAEL L.;CHIMENES H.;DEBRIS M.;KLOTZ H.P :Incidence et rôle etiologique de la mucoviscidose dans le diabète de l'adulte.Presse Médicale,1961,28,176-7.

102- ISRAEL L.:Le rôle de la mucoviscidose en pathologie broncho-pulmo--naire.Gaz.Med.France,Octobre 1963,70,3029.

103- ISRAEL L.;DEBRIS M. :Etude statistique des résultats du test de la sueur chez 595 adultes.Presse Médicale,7 Décembre 1963,71,2483-7.

103bis- IONAS-PANCU L.;CIOBA A. :Consideratii a supra diagnosticuli formelor disociate de mucoviscidozà.Pediatria (Bucur.)Mars-Avril 1969,18,131-42.

-=-=-=-=-=-

-J-

104- JOHANSEN P.G;ANDERSON C.M;HADORN B. :Cystic fibrosis of the pancre Ageneralized disturbance of water and electrolyte movement in exocrine tissues.Lancet,March 1968,I,455-60.

105- JOHNSON R.E;PITTS G.C and CONSOLAZIO F.C :Factors influencing chloride concentration in human sweat.Am.J.Phys. 1944,141,575.

-=-=-=-=-=-

-K-

106- KAISER D.;DRACK E.;ROSSI E. :Effect of cystic fibrosis sweat on sodium reabscrbtion by the normal sweat gland.Lancet,9 May 1970, I,1003.

107- KALBERMATTEN J.P :La mucoviscidose.Quelques aspects particuliers de la maladie chez l'adulte.Poumon-Coeur,1968,24,459.

108- KARLISH A.J;TARNOKY A.L :Mucoviscidosis as a factor in chronic lun disease in adults.Lancet,5 Septembre 1960,2,514.

I09 - KARLISH A.J;TARNOKY A.L :Mucoviscidosis and chronic lung disease. Proc.Roy.Soc.Med. Nov.I96I,54,980-2.

II0 - KARLISH A.J;TARNOKY A.L :Mucoviscidosis and chronic lung disease in adults.Am.Rev.Resp.Dis. Dec.I963,88,8I0-7.

III - KAROUI H.;SFERIAZZA G. :A propos de deux cas possibles de mucovisci-dose.Actualité de cette affection.Tun.Med.Juil.-Août I966,44, 235-4I.

IIIbis-KAYSER C.H :Physiologie du système nerveux.P.578-9 et P.737,I963, Editions Médicales Flammarion,20,rue de Vaugirard Paris 6ème.

II2 - KNIGHTS E.M;BRUSHAND J.S;SCHROEDER J. :Simplified screening test for cystic fibrosis of the pancreas.J.A.M.A I959,I69,I279.

II3 - KOCH E.:Ulkus pepticum bei der erblichen erwachsenen-mucoviscidosis Med.Welt.Oct.I96I,40,2033.

II3bis-KULCZYCKI L.L;MAC LEOD K.I;SHWACHMAN H.:A survey of school childre for cystic fibrosis.Am.J.Dis.Child.I960,I00,I74.

II4 - KOPITO L.;MAHMOODIAN A.;TOWNLY R.W;KHAW K.T;SHWACHMAN H.:Analysis of nail clippings for sodium and potassium.New Engl.J.Med. II march 1965.

II5 - KOPITO L.;PLOSS R.S;SHWACHMAN H.:Crystal forms in sweat from patients with cystic fibrosis.Bibl.Paed.I967,86,293.

-=-=-=-=-=-

-1-

II6 - LAFOURCADE J.:Mucoviscidose:étude génétique.Rev.Prat.I967,17,3749-87

II7 - LANGGARD H.;HAASE H.;FLENSBORG E.W:Cystic fibrosis of the pancreas. Lancet,I3 april I968,I,823.

II8 - LASALLE R.:La maladie fibro-kystique.Un.Med.Can.Dec.I967,96,I534.

II9 -LAWSON D.:Use of a micro-sodium electrode in the diagnosis of cystic fibrosis.Bibl.Paed.I967,86,273.

I20 - LEPORE M.J:Cystic fibrosis of the pancreas in the adults.Gastro--enterology.May I963,44,696-9.

I2I - LEVIN S.;SHAPIRA R.;GARIN T.;SELIGSON S.;STRASSBERG D. :Effect of age,ethnic background and disease on sweat chloride.Israel.J.Med. Sci.May-June I966,2,333-7.

I22 - LEWIS G.P:The role of the kinins in exocrin glands.Cystic fibrosis CIBA Foundation Group n°32,J and A CHURCHILL,I04,Gloucester Place London.I968 p.I23-9.

I23 - LIEBERMAN J. and KELLOG E. :Evaluation of the sweat chloride essay in adults:use of pilocarpine iontophoresis.Am.J.Med.Sc.Nov.I963, 246.537.

I24 - LIEBERMAN J. :Cyclic fluctuations of sweat electrolytes in women: effect of polythiazide upon sweat electrolyte.J.A.M.A I966,I95, 629-35.

I24bis-LIEBERMAN J.;LITWENBERG G.D:Increased kallikrein contents of saliva from patients with cystic fibrosis of the pancreas.Ped.Res. Nov.I969,3,57I-8.

I25 - LOBECK C.C;HUEBNER D.:Effects of age,sex in cystic fibrosis on the sodium and potassium content of human sweat.Pediatrics.Aug.I962, 30,I72-9.

I26 - LOBECK C.C;BARTA R.A;MANGOS J.A:Study of sweat in pitressin- resis--tance diabetes insipidus.J.Ped.June I963,62,868-75.

I27 - LOBECK C.C;MAC SHERRY N.R:The ionic composition of pilocarpine induced sweat in relation to gland output during aging and in cystic fibrosis.Bibl.Paed.I967,86,4I.

I28 - LOCKE W.;TALBOT N.B;JONES [illegible];WOODBURY J :Studies on the combined measurment of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal cortical activity.J.Clin.Ind.I95I,30,325.

-M-

I29 - MAC KENDRICK T.:Sweat sodium levels in normal subjects in fibro--cystic patients an their relatives and in chronic bronchitis patients. Lancet I962,I,I83.

I30 - MADOFF L.M :Elevated sweat chloride and hypothyroidism.J.Paed.Aug. I968,73,244-6.

I3I - MANI R.;CORPIN J.L;HENNEQUET A.;KESSELER A. :Mucoviscidose à évolution prolongée.Sem.Hôp. 2 mars I968,I5,208-I5.

I32 - MANDEL I.D;KUTSCHER A.;DENNING C.R:THOMPSON R.H;ZEGARELLI E.V: Salivary studies in cystic fibrosis.Am.J.Dis.Child.Apr.I967,II3,4[illegible]

I33 - MANGOS J.A;MAC SHERRY N.R :Sodium transport:inhibitory factor in sweat of patients with cystic fibrosis.Science.Oct.I967,I58,I35.

I34 - MANGOS J.A;BRAUN-SCHUBERT U.:Micropuncture studies of the rat parotid gland.Bibl.Paed.I967,86,I07.

I35 - MANGOS J.A;MAC SHERRY N.R :Studies on the mechanisms of inhibition of sodium transport in cystic fibrosis of the pancreas.Ped.Res. Sept.I968,2,378-84.

I36 - MARKS B.L;ANDERSON C.M : Fibrocystic disease in a man aged 46. Lancet I960,I,365-7.

I37 - MASTELLA G.;BUFFATTI G.A :Sweat test by aldosteron and dietary sal restriction.Bibl.Paed.I967,86,I8I.

I38 - MEGEVAND A. :Le diagnostic précoce de la mucoviscidose.Praxis,9 De I969,58,I597-8.

I39 - MEHTA S.;ANSARI Z.;WADHWA U.N;WALIA B.N.S :Fibrocystic disease of the pancreas.Ind.Ped.May I969,6,II4-7.

I40 - MENDELOFF A.I :Significance of fibrocystic disease in adults.Am.J. Dig.Dis.May I96I,6,447-53.

I4I - MIGUERES J.;LAYSSOL M.;JOVER A.;LEVY P.;AZRIA G. :Etude du test de la sueur au cours des bronchopneumopathies chroniques de l'adulte. J.Franc.Med.Chir.Thor. Juin I967,2I,675-84.

I42 - MILUNSKY A.:Cystic fibrosis and Down's syndrome.Pediatrics,Sept.I96 42,50I-04.

I43 - MISCH K.A;HOLDEN H.M :A sweat test for the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas.Arch.Dis.Child,I958,33,I79.

I44 - MONTLIBERT L.;DOLIS E. :Les formes pulmonaires de la mucoviscidose. J.Franc.Med.Chir.Thor.Juin I967,2I,653-6I.

I45 - MORSE W.I;COCHRANE W.A;LANDRIGAN P.L :Familial hypoparathyroïdism with pernicious anemia,steatorrhee and adrenocortical insuffisency. New Engl.J.Med.May I96I,264,I02I-6.

I46 - Mucoviscidosis in adults.(London).Lancet,April I960,I,963.

I47 - MUIR D.;BATTEN J.;SIMON G.: Mucoviscidosis and chronic lung disease Lancet,27 Jan.I962,I,I8I-3.

I48 - MYERS M.F :Sweat chloride in salt deprived cystic fibrosis in heterozygotes.Can.Med.Ass.J. Apr.I965,926.

-=-=-=-=-=-

-N-

I49 - NICE C.M :Exocrin gland dysfunction (mucoviscidosis) in adult. Radiology,Nov.I963,8I,828.

-=-=-=-=-=-

-O-

I50 - OLIVER W.J;WATSON D.F :Effect of sodium intake upon sweat electro--lyte concentration in children.J.Ped. I96I,295,62.

151 - PETERSON E.M :Consideration on cystic fibrosis in adults,with a study of sweat electrolyte value.J.A.M.A.Sept.1959,171,1.

152 - PHILLIPS W.R :Electrical conductivity of sweat.Pediatrics,Jul.1963, 32,[illegible]

153 - POTTER J.L;MATTEWS L.W;SPECTOR S.;LEMM J. :Studies on pulmonary secretions.Am.Rev.Resp.Dis. Jul.1967,96,83.

154 - PROTO R. :L'eliminazione sudoral del sodio e del potassio in soggetti adulti con ulcera digestiva.Arch.Ital.Mal.Appar.Dig. Fev.1968,35,17-27.

155 - RECANT L.;HARTROFT S.:"Adult" mucoviscidosis.Am.J.Med. Sept.1959, 27,[illegible]

156 - REPESSE G. Thèse Paris 1958 (dactyl.)Fibrose kystique du pancréas.

157 - ROBERTS G.B.S Fundamental defect in fibrocystic disease of the pancreas.Lancet,28 Nov.1959,2,964.

158 - ROSAN R.C;SHWACHMAN H.,KULCZYCKI L.:Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas.Am.Dis.Child.Dec.1962,104,625-34.

-S-

159 - SAGGERS B.A;LAWSON D.;STERN J.;EDGSON A.C: Rapid method for the detection of cystic fibrosis of the pancreas in children.Arch.Dis. Child.1967,42,187.

160 - SAWYER C.J;SCOTT A.V;SUMMER G.K:Cystic fibrosis of the pancreas: a study of sweat electrolyte levels in thirty six families,using pilocarpine iontophoresis.South Med.J. Feb.1966,59,197-202.

161 - SCHAPPI R.;SIEGENTHALER P.:Détermination du sodium et du chlore de la sueur chez des bronchitiques chroniques.P.Med.1964,72 (n°13) 747-49.

162 - SCHULZ I.J :Micropuncture studies of the sweat formation in cystic fibrosis patients.J.Clin.Inv.Aug.1969,48,1470-7.

163 - SCHUSTER S. : Sweat disturbance in cystic fibrosis.Cystic fibrosis CIBA Foundation,Study group n°32,J and A CHURCHILL,104,Gloucester Place LONDON,1967,p.135

I64 - SCHWARTZ V.;SUTCLIFFE C.H : The effect of some ions and drugs on the sweat secretion.Bibl.Paed.I967,86,89.

I65 - SCHWARTZ V.;SUTCLIFFE C.H;STYLE P.P :Some hazards of the sweat tes Arch.Dis.Child.Dec.I968,43,695-70I.

I66 - SCHWARTZ V. :Sweat:"first samples phenomenon".Cystic fibrosis CIBA Foundation Study group n°32,J and A CHURCHILL,I04,Gloucester Place London I968,p.I32.

I67 - SELANDER T. :The frequency of cystic fibrosis of the pancreas in Sweden.Acta.Paed.(Ups;) Jan.I962,5I,65-7.

I68 - SHUSTER S.;MAC KENDRICK T.;STAMMERS M. : Site of the sweat gland defect in fibrocystic disease.Brit.J.Derm.Feb.I965,77,I05-9.

I69 - SHWACHMAN H. :The sweat test.Pediatrics.Aug.I962,30,I67.

I70 - SHWACHMAN H.;DUNHAM R.;PHILLIPS W.R : Electrical conductivity of sweat.Pediatrics.Jul.I963,32,85.

I7I - SHWACHMAN H.;ANTONOWICZ :The sweat test in cystic fibrosis.Ann.New-York Acad.Sc.I96I,93,600-20.

I72 - SHWACHMAN H.;MAHMOODIAN A. :Pilocarpine iontophoresis sweat testing results of seven years experience.Bibl.Paed.I967,86,I58.

I73 - SHWACHMAN H.;GHAM N. :Studies in cystic fibrosis of the pancreas. New.Engl.J.Med.I956,255,999.

I74 - SHWACHMAN H.;MAHMOODIAN A. :The sweat test in cystic fibrosis.J.Pe 7 Aug.I966,69,285.

I75 - SHWACHMAN H.;LUCAS L.;KULCZYCKI;KON-TAIK KHAW :Studies in cystic fibrosis: a report on sixty five patients over I7 years of age. Pediatrics.Nov.I965,673,820.

I76 - SHWACHMAN H.;KOPITO L. : Some genetic considerations in cystic fibrosis.A study of nail and sweat sodium into sibships.Acta.Paed. Scand.Supp.I967,72,I92.

I77 - SHWACHMAN H.;REDMOND A.;KON-TAIK KHAW :Studies in cystic fibrosis, report of I30 patients diagnosed under 3 monthes of age over 20 years period.Pediatrics.Sept.I970,46,335-43.

I78 - SIBINGA M.S ;BARBERO G.J :Studies in the physiology of sweating in cystic fibrosis.Pediatrics.June I96I,27,9I2.

I79 - SIBINGA M.S;BARBERO G.J :Studies in the physiology of sweating in cystic fibrosis.Arch.Dis.Child.Oct.I96I,36,537.

I80 - SIBINGA M.S;BARBERO G.J :Sweat sodium content and flow rate in cystic fibrosis of the pancreas.J.Appl.Phys.I963,I8,I226-30.

I8I - SIEGENTHALER P.;DE HALLER R.;HAMPAI A.;SPAHR A.;VULLIET V.;FAURE R
Etude critique du test de la sueur pour le dépistage des hétéro--zygotes dans la mucoviscidose.Schweiz.Med.Wschr.I962,I493-6.

I82 - SIEGENTHALER P.;DE HALLER R. : Mucoviscidose de l'adulte,maladie rare.Schweiz.Med.Wschr.I963,93,I528.

I83 - SIEGENTHALER P .;DE HALLER R. : Salt excretion in sweat,in cystic fibrosis.J.A.M.A Dec.I963,I86,II78 (to the Editor)

I84 - SIEGENTHALER P.;DE HALLER J.;DE HALLER R.;HAMPAI A.;MULLER A.F : Effect of experimental salt depletion and aldosterone load of sodium and chloride concentration in the sweat of patients with cystic fibrosis of the pancreas and of normal children.Arch.Dis. Child.Feb.I964,39,6I.

I85 - SIEGENTHALER P.;DE HALLER R. :Contribution au problème du diagnost de la fibrose kystique du pancréas ou mucoviscidose de l'adulte. Helv.Med.Act.Avril I965,32,I,33.

I86 - SIMOPOULOS A.;LAFEY A.;[illegible] F ; DI SANT'AGNESE P.A;BARTTER F.C: Aldosterone metabolism in cystic fibrosis.Ped.Res.I970,4,456.

I87 - SLAMA R. :La mucoviscidose de l'adulte.Vie Med.Janv.I96I,42,I09.

I88 - SLEGERS J.F.G : The mechanism of eccrine sweat gland function in normal subjects and patients with mucoviscidosis.Dermatologica I96 I27,243.

I89 - SLEGERS J.F.G :The influx and outflux of sodium in the sweat gland. Dermatologica I966,I32,I52.

I90 - SPOCK A.;HEICK H.M.C;CRESS H.;LOGAN W. :In vitro study of ciliary motility to detect individuals with activ cystic fibrosis and carriers of the disease.Bibl.Paed.I967,86,200.

I9I - SPOCK A.;HEICK H.M.C;CRESS H.;LOGAN W. :Abnormal serum factor in patients with cystic fibrosis of the pancreas.Ped.Res. May I967, I,I73-7.

I92 - SPROUL A.;[illegible] R. : Diagnosis of heterozygocity for cystic fibros by discriminatory analysis of sweat chloride distribution.J.Ped. Nov.I966,69,759.

I93 - STEPHAN U.;[illegible] J. Zur Diagnose der mucoviscidose (zystische fibrose).D.Med.Wschr.I969,94,I677-9.

I94 - STEVENSON F.K :The viscosity of Tamm-Horsfall mucoprotein and its relation to cystic fibrosis.Clin.Chim.Acta. March I969,23,44I-7.

I95 - STOLL E. :Aldosterone effect on the sweat gland.Cystic fibrosis CIBA Foundation Study group n°32,J and A CHURCHILL,I04,Gloucester Place London,I967,p.I40.

I96 - SUTCLIFFE C.H;STYLE P.P;SCHWARTZ V.: Biochemical studies of sweat secretion in cystic fibrosis.Proc.Roy.Soc.Med.March I968,6I,297.

I97 - SWENEY L.R;HEDRICK M.C;MESKIN L.H;WARWICK W.J : The involvement of the labial mucous salivary gland in patients with cystic fibrosis.Pediatrics.Sept.I967,40,42I.

-T-

I98 - TESSIER R.R : La mucoviscidose.J.Med.Bordeaux.Sept.I962,I39,I096-I

I99 - TESSIER Y.;DEMERS P.P :Maladie fibro-kystique du pancréas.Un;Med. Can,Dec.I967,96 I532-4.

200 - TOIVONEN S : Studies of the function of the sweat gland,parotid gland and the pancreas in chronic bronchitis and heterozygous mucoviscidosis or cystic fibrosis.Ann.Med.Int.Fenn.I967,56,suppl.5 9,48.

20I - TROUTMAN W.G : A new method of iontophoresis and analysis of sweat electrolyte.Am Rev.Resp.Dis.I964,90,736.

-U-

202 - UHRY P.;SWYNGHEDAW B : Mucoviscidose et diabète sucré de l'adulte Clin.Oct.I96I,56,46I-4.

203 - ULRICH K.J : Introduction.Bibl.Paed.I967,86,20-2.

204 - UMDENSTOCK M.R : Mucoviscidose.J.Med.Bordeaux.Fev.I965,I42,26I-72.

205 - VAN HEYNINGEN R.;WEINER J.S : The effect of arterial occlusion on sweat composition.J.Phys.I952,116,404.

-W-

206 - WARWICK W.J :Cystic fibrosis sweat test for newborns.J.A.M.A. 3 Oc [illegible],I9[illegible]-

206bis-WARWICK W.J;HANSEN L; :Silver electrode for rapid analysis of sweat chloride.Pediatrics I965,36,26I.

207 - WANG C.I;SUEI W.T;STANTON R.,KWOH S.;YAMAZAKI J.N : Cystic fibrosis in an oriental child.New Engl J.Med.Nov.I968,279,I216-8.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU

Le Doyen de la Faculté de Médecine

de CRETEIL

M. RAPIN;

VU

Le Président de Thèse

G. LEPERCQ